

Warszawa, 2022-02-03

Dr hab. med. Adam Kobayashi, Prof. uczelni

Zakład Farmakologii i Farmakologii Klinicznej

Instytut Nauk Medycznych

Collegium Medicum - Wydział Medyczny

Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

Ocena dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym

**dr n. med. Moniki Chorąży wydana przeze mnie jako recenzenta pracy
zatytułowanej „Analiza genetycznych czynników ryzyka rozwoju i progresji
stwardnienia rozsianego w populacji polskiej” powołanego przez Senat
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Recenzję sporządziłem na podstawie przekazanych mi dokumentów, tj. wniosku o przeprowadzenie przewodu habilitacyjnego, autoreferatu, wykazu publikacji będących podstawą pracy habilitacyjnej, oraz całego dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, współpracy naukowej i popularyzacji nauki w języku polskim i angielskim, uzasadnienia przynależności dorobku i analizy bibliometrycznej.

Dr n. med. Monika Chorąży uzyskała tytuł lekarza na Akademii Medycznej w Białymstoku w 1997 roku. Tytuł doktora nauk medycznych uzyskała w 2004 roku na podstawie rozprawy zatytułowanej „Zaburzenia pola widzenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym”.

W 2005 roku uzyskała dyplom specjalisty w dziedzinie neurologii.

W 2007 roku ukończenie „Studium zarządzania i oceny technologii medycznych” w ramach projektu współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego oraz ze środków Budżetu Państwa.

W 2011 roku uzyskała tytuł licencjonowanego elektorencefalografisty

W latach 1998-2012 pracowała jako asystent w Klinice Neurologii Akademii Medycznej (od 2008 roku – Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Od 2012 roku jest zatrudniona jako adiunkt w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Głównym zainteresowaniem naukowym habilitantki jest stwardnienie rozsiane, głównie jego aspekty genetyczne, kliniczne, epidemiologiczne, oraz terapia i czynniki ryzyka stwardnienia rozsianego. Ponadto w sferze zainteresowań habilitantki są choroby naczyniowe i zapalne ośrodkowego układu nerwowego, co znajduje również odzwierciedlenie w jej dorobku naukowym. Habilitantka zajmuje się organizacją opieki udarowej.

Podstawą wszczęcia przewodu habilitacyjnego przez dr n. med. Monikę Chorąży jest osiągnięcie naukowe składające się z cyklu 4 opublikowanych powiązanych tematycznie prac zatytułowane „Analiza genetycznych czynników ryzyka rozwoju i progresji stwardnienia rozsianego w populacji polskiej”

1. Chorąży Monika, Wawrusiewicz-Kuryłonek Natalia, Adamska-Patruno Edyta, Zajkowska Olga, Kapica-Topczewska Katarzyna, Posmyk Renata, Krętowski Adam Jacek, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. Some common SNPs of the T-cell homeostasis-related genes are associated with multiple sclerosis, but not with the clinical manifestations of the disease, in the Polish population. *Journal of Immunology Research* 2020, Nov 11; 2020:8838014.

Impact Factor: 3.327

Punktacja MNiSW: 100.000

2. Chorąży Monika, Wawrusiewicz-Kuryłonek Natalia, Adamska-Patruno Edyta, Czarnowska Agata, Zajkowska Olga, Kapica-Topczewska Katarzyna, Posmyk Renata, Krętowski Adam Jacek, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. Variants of Novel Immunomodulatory Fc Receptor Like 5 Gene Are Associated With Multiple Sclerosis Susceptibility in the Polish Population. *Frontiers in Neurology* 2021, 12:631134.

Impact Factor: 2.889

Punktacja MNiSW: 100

3. Chorąży Monika, Wawrusiewicz-Kuryłonek Natalia, Posmyk Renata, Zajkowska Agata, Kapica-Topczewska Katarzyna, Krętowski Adam Jacek, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. Analysis of chosen SNVs in GPC5, CD58 and IRF8 genes in multiple sclerosis patients. *Advances in Medical Sciences* 2019 : 64, 2, s. 230-234.

Impact Factor: 2.570

Punktacja MNiSW: 100.000

4. Chorąży Monika, Wawrusiewicz-Kuryłonek Natalia, Gościk Joanna, Posmyk Renata, Czarnowska Agata, Więsik Marta, Kapica-Topczewska Katarzyna, Krętowski Adam Jacek, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. Association between polymorphisms of a folate - homocysteine - methionine - SAM metabolising enzyme gene and multiple sclerosis in a Polish population. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2019 : 53, s. 201-205.

Impact Factor: 1.025

Punktacja MNiSW: 40.000

Dr n. med. Monika Chorąży jest pierwszym autorem we wszystkich wyżej wymienionych pracach. Jej udział w powstaniu cyklu prac jest przewodni, na co wskazują również oświadczenia współautorów.

Łączny współczynnik oddziaływania IF ww. cyklu pięciu prac wynosi 9,811, zaś punktacja MNiSW cyklu wynosi 340.

Patofizjologia stwardnienia rozsianego jest złożona. Istotną rolę w jego powstawaniu odgrywają zarówno czynniki zapalne, genetyczne, jak również środowiskowe.

W cyklu prac składającym się na osiągnięcie habilitantka przedstawia wyniki badań z obszaru neurologii, neuroimmunologii i genetyki, w których skupia się na częstości występowania wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP – *single nucleotide polymorphism*) w wybranych genach pacjentów z rozpoznaniem SM, oraz ich związku z obrazem klinicznym. Do badań zakwalifikowano chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby oraz zdrowych ochotników jako grupę kontrolną.

W analizie związku SNP występujących w genie IL2RA, stwierdzono, że częstość występowania genotypów CT / TT oraz allelu T w obrębie s7093069, a także genotypów CT / TT i allelu T w obrębie rs12722598 była istotnie wyższa w grupie kontrolnej niż w grupie chorych z SM. Istotne różnice między badanymi grupami stwierdzono również w przypadku genotypów GG / GA i allelu G w obrębie rs3087243 genu CTLA4, które występowały istotnie częściej w grupie zdrowych ochotników. Dodatkowo w grupie osób zdrowych zaobserwowano częstsze występowanie heterozygotycznego genotypu TC w obrębie rs1883832 genu CD40, natomiast częstość genotypów i alleli w obrębie rs1748033 genu PADI4 była zbliżona w obu grupach. Wyniki te wskazują na ochronną rolę niektórych wariantów genetycznych związanych z homeostazą limfocytów T w rozwoju SM w badanej populacji, natomiast możliwe mechanizmy zaobserwowanych zależności wymagają prowadzenia dalszych badań.

Istotną rolę w rozwoju SM odgrywają także limfocyty B, w tym poprzez receptory Fc (FcR), odgrywające istotną rolę w rozwoju także innych chorób

autoimmunologicznych. Przedstawiono analizę związku wybranych wariantów pojedynczych nukleotydów (SNV) w obrębie genu FCRL5 z podatnością na SM, oraz z przebiegiem klinicznym choroby w badanej populacji. Przeprowadzono badania występowania dwóch SNV genu FCRL5: rs2012199 i rs6679793. Zaobserwowano istotne różnice w częstości występowania badanych genotypów genu FCRL5 pomiędzy pacjentami z SM i grupą kontrolną. Genotypy CC i CT, a także allel C w obrębie rs2012199 występowały istotnie częściej u pacjentów z SM, podobnie jak genotypy AA i AG oraz allel A w obrębie rs6679793. Podatność na rozwój SM była powiązana z allelem C w obrębie rs2012199, oraz allelem A w obrębie rs6679793.

Cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego zawiera również wyniki badań częstości występowania polimorfizmów genetycznych w obrębie innych genów, w tym GPC5 (Glypican-5), CD58 (CD58 Molecule) i IRF8 (Interferon Regulatory Factor 8). Badano również związek badanych SNP ze skutecznością leczenia w grupie chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM. Analizy zostały przeprowadzone na grupie 174 chorych, leczonych z zastosowaniem interferonu, octanu glatirameru, natalizumabu lub fingolimodu. Stwierdzono istotny związek badanych wariantów genetycznych z płcią, wiekiem zachorowania i odpowiedzią na zastosowane leczenie. Wykazano istotną korelację pomiędzy występowaniem allelu T w obrębie rs10492503 genu GPC5 a płcią i wiekiem zachorowania na SM, a analiza regresji logistycznej wykazała istnienie interakcji pomiędzy SNP w obrębie rs17445836 genu IRF8 a płcią męską i rodzajem zastosowanego leczenia, oraz ujemną korelację pomiędzy płcią żeńską i postępem choroby. Wyniki te sugerują, iż badane warianty genetyczne w genach GPC5, CD58 i IRF8 mogą stanowić przedmiot zainteresowania klinicznego jako czynniki predykcyjne wieku wystąpienia SM oraz indywidualnej odpowiedzi na prowadzoną terapię.

Analizom poddano również polimorfizmy genetyczne występujące w obrębie genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR). Reduktaza MTHFR uczestniczy w reakcjach przekształcenia homocysteiny do metioniny. W badanej populacji nie obserwowaliśmy żadnego związku pomiędzy badanymi polimorfizmami genu MTHFR a stwardnieniem rozsianym. Na podstawie przeprowadzonych analiz nie stwierdziliśmy istotnych różnic w częstości występowania genotypów/alleli pomiędzy badanymi grupami, niemniej jednak zaobserwowano, że płeć pacjentów z SM wykazuje związek z wiekiem klinicznego początku choroby.

Wyniki badań przedstawione w publikacjach jako szczególne osiągnięcie naukowe, wskazują na rolę w wystąpieniu, oraz przebiegu SM, oraz reakcji na leczenie jaką pełnią czynniki genetyczne spoza obszaru HLA.

Osiągnięcie naukowe habilitantki jest oryginalne i wskazuje na genetyczne aspekty zapadalności, przebiegu i leczenia stwardnienia rozsianego.

Habilitantka łącznie opublikowała jako autor lub współautor 44 prace o łącznym IF 11,931 i punktacji MNiSW 662. Liczba cytowań wynosi 112. Wskaźnik Hirscha habilitantki wynosi 6. Impact factor habilitantki po doktoracie i łączny wynosi 47,084, zaś punktacja MNiSW po doktoracie i łącznie wynosi 2010.

Ponadto jest autorem lub współautorem wielu publikacji zjazdowych. Jako wieloletni pracownik naukowo-dydaktyczny posiada duże doświadczenie jako wykładowca.

Dorobek wskazuje na szerokie zainteresowania naukowe i kliniczne dr n. med. Moniki Chorąży. Poza stwardnieniem rozsianym posiada też dorobek w zakresie chorób naczyniowych, oraz chorób zapalnych ośrodkowego układu nerwowego.

Habilitantka kierowała 6 projektami statutowymi, ponadto była współwykonawcą w 5 projektach statutowych.

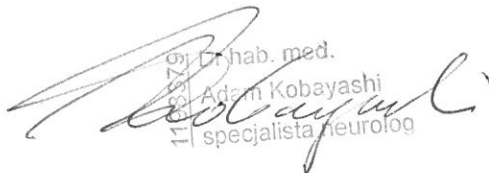
Habilitantka nie uczestniczyła w realizacji grantów.

To właśnie brak uczestnictwa w grantach i brak stażu naukowego w ośrodku zagranicznym stanowi największy mankament dorobku habilitantki. Mimo to na uznanie zasługuje znaczny dorobek habilitantki bez względu na środki uzyskane na finansowanie badań. Dodatkowo niezwykle istotny jest jej dynamiczny rozwój po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

Znaczny dorobek naukowy i wysoka wartość poznawcza prac składających się na osiągnięcie naukowe będące podstawą rozprawy habilitacyjnej spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (art. 219 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz 478)).

W związku z tym przedkładam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie dr n. med. Moniki Chorąży do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Z poważaniem,


Dr hab. med.
Adam Kobayashi
specjalista neurolog

Dr hab. n. med. Adam Kobayashi, Prof. uczelni

