

Gdańsk, 24. 09. 2021r.

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Zorena

Kierownik

Zakład Immunobiologii i Mikrobiologii Środowiska

Gdański Uniwersytet Medyczny

Ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Tel. 058 3491766, email: katarzyna.zorena@gumed.edu.pl

Recenzja dotycząca postępowania habilitacyjnego **Pani dr n. med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego** w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu - w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie osiągnięcia naukowego „*Ocena roli czynników genetyczno-molekularnych w etiopatogenezie i obrazie klinicznym chorób kompleksowych*”.

Informacje o Habilitantce

Habilitantka tytuł magistra Analityki Medycznej uzyskała 17 maja 2002 na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Diagnostyki Laboratoryjnej, Akademii Medycznej w Białymstoku (obecna nazwa Uniwersytet Medyczny w Białymstoku). Stopień doktora nauk medycznych uzyskała 29 czerwca 2005 na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku (obecna nazwa Uniwersytet Medyczny w Białymstoku).

Habilitantka swoje zainteresowania naukowe rozwijała już podczas studiów pracując aktywnie w Studenckim Kole Naukowym przy Zakładzie Immunologii Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku). Przed ukończeniem studiów rozpoczęła pracę w ramach wolontariatu w nowym laboratorium naukowym Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku – w Pracowni Immunogenetyki. W ciągu kilku miesięcy opanowała podstawowe techniki molekularnej analizy DNA, a także rozpoczęła przygotowania do studiów doktoranckich na Wydziale Lekarskim. Dwa lata po rozpoczęciu studiów doktoranckich została zatrudniona na etacie asystenta szpitalnego w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego, gdzie pracuje nieprzerwanie do dnia dzisiejszego. W latach 2011- 2019 roku Habilitantka była zatrudniona na części etatu specjalisty naukowo-technicznego w Centrum Medycyny Doświadczalnej Akademii Medycznej w Białymstoku z oddelegowaniem do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób

 1

Wewnętrznych. UMB. Od 1 października 2019 roku Habilitantka została zatrudniona na etacie adiunkta badawczo-dydaktycznego w Zakładzie Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, co było, jak zwróciła uwagę w swoim autoreferacie, spełnieniem jej naukowo-zawodowych marzeń.

I. Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione mi do oceny postępowanie habilitacyjne dr n. med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek jest cyklem pięciu tematycznie powiązanych publikacji zatytułowanych „*Ocena roli czynników genetyczno-molekularnych w etiopatogenezie i obrazie klinicznym chorób kompleksowych*”. Łączny Impact Factor IF ww. publikacji wynosi: 12.001 a punktacji MNiSW: 410. We wszystkich publikacjach jest pierwszym autorem. Habilitantka swój udział procentowy oceniła na 80% w czterech publikacjach, a na 70% w jednej publikacji. Wszystkie prace stanowiące osiągnięcie naukowe są publikacjami oryginalnymi i zostały przypisane do dziedziny nauk medycznych - dyscypliny nauki medyczne.

Pierwsza publikacja z cyklu stanowiących osiągnięcie naukowe **Wawrusiewicz-Kurylonek i wsp.:** “*Increased maternal and cord blood betatrophin in gestational diabetes*”. *PLoS ONE 2015; 10*, dotyczy badań proteomicznych oraz transkryptomicznych u pacjentek z cukrzycą ciążową i u zdrowych ciężarnych. Celem badania było wykrycie poziomu betatrofiny jako nowego peptydu potencjalnie kontrolującego wzrost komórek beta – oraz irisiny we krwi u kobiet z cukrzycą ciążową (GDM, grupa 1, n=93 pacjentki) oraz w ciąży z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, grupa 2, n=97 pacjentek). Ponadto wykonano badania transkryptomiczne oceny różnic w poziomie mRNA genów betatrofiny (*C19orf80*), irisiny (*Fndc5*) oraz *UCP-1* pomiędzy podskórną i trzewną tkanką tłuszczową oraz tkanką łożyska u 20 ciężarnych z GDM i 20 ciężarnych z NGT. Materiał pobrano podczas planowego cięcia cesarskiego. Po przeprowadzeniu badań wykazano wyższe stężenie betatrofiny we krwi pępowinowej u pacjentek z cukrzycą ciążową w porównaniu z ciężarnymi z prawidłową tolerancją glukozy. Ponadto w grupie kobiet w okresie okołoporodowym stężenie betatrofiny matczynej korelowało ujemnie z stężeniem peptydu C w surowicy oraz dodatkowo ze stężeniem triglicerydów (TG). Natomiast w badaniach transkryptomicznych wykazano, że ekspresja genu *Fndc5* w tkance tłuszczowej i łożyskowej była stosunkowo niska i nie różniła się istotnie między kobietami z GDM i bez GDM. Zaś ekspresja genu *UCP-1* w łożysku była istotnie wyższa u chorych z GDM niż u zdrowych kobiet w ciąży. W podsumowaniu badań



stwierdzono, że wzrost stężenia betatrofiny we krwi matczynej i pępowinowej może być mechanizmem kompensacyjnym zwiększonego zapotrzebowania na insulinę u pacjentek z cukrzycą ciążową.

W drugiej pracy cyklu *Wawrusiewicz-Kurylonek i wsp.: "The FOXP3 rs3761547 Gene Polymorphism in Multiple Sclerosis as a Male-Specific Risk Factor". [NeuroMolecular Medicine 2018; 20(4): 537-543.]* Habilitantka przeprowadziła ocenę związku pomiędzy trzema polimorfizmami genu FOXP3 (rs3761549: -2383C>T, rs3761548: -3279G>T, rs3761547: -3499T>C) a ryzykiem występowania rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (MS). Badania przeprowadzono wśród 174 pacjentów (124 kobiet i 50 mężczyzn) z klinicznie zdefiniowanym rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wszyscy pacjenci zostali zdiagnozowani przed 40. rokiem życia oraz byli leczeni farmakologicznie w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W przeprowadzonych badaniach Habilitantka wykazała, że polimorfizm allelu T rs3761548 występował częściej u pacjentów płci męskiej z MS ze współistniejącymi chorobami naczyniowymi. Co więcej mężczyźni z MS z obecnością kombinacji alleli ryzyka C i T polimorfizmów rs3761547 i rs3761549 byli statystycznie częściej bardziej skłonni do występowania chorób zakaźnych w porównaniu z mężczyznami, u których nie występowały badane allele C i T polimorfizmów rs3761547 i rs3761549 genu FOXP3. Ponadto, w przeprowadzonych badaniach zaobserwowano związek pomiędzy występowaniem allelu C polimorfizmu rs3761547 u mężczyzn z MS w porównaniu do zdrowych mężczyzn (18% vs 10.11%, $p = 0.046$, OR 1.95). Wynik ten wskazuje, że polimorfizm rs3761547 genu FOXP3 może przyczyniać się do rozwoju MS tylko w populacji mężczyzn stając się specyficznym tylko dla mężczyzn czynnikiem ryzyka rozwoju choroby. Otrzymany wynik jest szczególnie interesujący, gdyż mężczyźni rzadziej chorują na choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Według stanu wiedzy na 2018 rok było to pierwsze badanie w Polsce i na świecie wykazujące związek pomiędzy polimorfizmami genu FOXP3 a ryzykiem rozwoju MS.

W trzeciej pracy cyklu, *Wawrusiewicz-Kurylonek i wsp.: "Association of PTPN22 polymorphism and its correlation with Graves' disease susceptibility in Polish adult population - A preliminary study". Molecular Genetics & Genomic Medicine 2019; 7,* celem badań było oszacowanie związku polimorfizmu genu kodującego białkową fosfatazę tyrozynową (PTPN22) rs2476601:c.C>T (c.1858C>T) z predyspozycją do rozwoju choroby Gravesa-Basedowa (GD) u pacjentów północno-wschodniej Polski. Badania przeprowadzono

 3

w grupie pacjentów GD (n = 166) i osób zdrowych (n = 154). W przeprowadzonych badaniach poprzez analizę dystrybucji genotypów nie wykazano związku pomiędzy występowaniem allelu T oraz genotypu TT a parametrami klinicznymi pacjentów z GD. Natomiast wykazano istotnie częstsze występowanie homozygoty TT w grupie pacjentów z GD w porównaniu z grupą kontrolną wskazując na działanie predysponujące polimorfizmu rs2476601 genu *PTPN22* do rozwoju na chorobę Graves-Basedowa w populacji Polskiej. Podsumowując, Habilitantka stwierdziła, że otrzymane wyniki pozwalają lepiej zrozumieć mechanizmy związane z nadreaktywnością limfocytów T występujących w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym.

W czwartej publikacji cyklu *Wawrusiewicz-Kurylonek i wsp.: "The interferon-induced helicase C domain-containing protein 1 gene variant (rs1990760) as an autoimmune-based pathology susceptibility factor". Immunobiology 2020; 255* Habilitantka podjęła się oceny roli polimorfizmu rs1990760 genu *IFIH1* w patogenezie i obrazie klinicznym trzech chorób o podłożu autoimmunizacyjnym: choroby Graves-Basedowa (GB), stwardnienia rozsianego (MS) i cukrzycy typu LADA. Dystrybucja genotypów CT i TT wykazała wyższą częstość ich występowania w grupie pacjentów z LADA i z GD niż w grupie kontrolnej. Z kolei allel ryzyka T polimorfizmu rs1990760 genu *IFIH1* występował częściej w grupach pacjentów z MS, LADA i GD niż w grupie zdrowych. Ponadto, mężczyźni z rozpoznaniem LADA z allelem ryzyka T mieli wyższe wartości BMI i niższy poziom przeciwciał anty-GAD niż kobiety z LADA z tym samym allelem. Natomiast kobiety z rozpoznana chorobą Graves Basedowa z genotypem TT miały wyższy poziom TSH niż kobiety z prawidłowym genotypem CC. Z kolei pacjentki z genotypem CT miały bardzo wysoki poziom TSH, wyższy niż kobiety z genotypem CC. Poza tym wykazano, że obecność genotypu TT u mężczyzn z MS wiązała się z ich zachorowaniem przed 30 rokiem życia w porównaniu do kobiet, z tym samym genotypem i genotypami CC i CT. Natomiast w badanej grupie kobiet z MS, początek choroby występował po 30 roku życia niezależnie od typu genotypu.

Ostatnią piątą pracę cyklu stanowiącym osiągnięcie naukowe *Wawrusiewicz-Kurylonek i wsp.: "Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study". BMC Medical Genetics 2020; 21.*, to badania populacyjne oceniające częstość występowania patogennych wariantów w genach odpowiedzialnych za zwiększenie ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej w populacji osób z regionu Podlasia.



Habilitantka przebadala grupę 633 niespokrewnionych pacjentów, asymptomatycznych pod względem występowania zakrzepicy żył głębokich oraz żylną chorobę zakrzepowo-zatorową. W przeprowadzonych badaniach wykazała, że patogenny wariant genu *FII* w populacji północno-wschodniej Polski występuje rzadziej (ok. 3%) niż w innych krajach europejskich (ok. 6%). Natomiast allel ryzyka A genu *FV* występuje z częstotliwością podobną do tej występującej w Europie Północnej i Środkowej (około 5%). Autorka w podsumowaniu stwierdziła, że ocena obecności wariantów dziedzicznej zakrzepicy c. 1601G > A i 20210G > A może mieć wartość predykcyjną i stanowić przydatność kliniczną dla przyszłych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zarówno u pacjentów z wcześniejszą chorobą zakrzepowo-zatorową, jak i bez niej w populacji pacjentów z Polski północno-wschodniej

Wyniki badań przedstawionych w cyklu publikacji wchodzących w osiągnięcie naukowe, Habilitantka podsumowała pięcioma trafnymi wnioskami. Podjęty temat badawczy jest celowy i oryginalny. Jest on z jednej strony kontynuacją badań przedstawionych w pracy doktorskiej a z drugiej, dużym rozszerzeniem obszaru badawczego co świadczy o konsekwencji, pracowitości i wytrwałości badawczej Habilitantki. Bez wątplenia wyniki badań opublikowane w czasopiśmie międzynarodowych stanowią nową i pogłębiają wiedzę na temat genetyczno-molekularnych czynników, które mogą wiązać się z etiopatogenezą i obrazem klinicznym wybranych chorób kompleksowych. Oznaczenia wariantów polimorficznych, profili transkryptomicznych oraz proteomicznych mogą być wartościowym wskaźnikiem predykcijnym wieku ujawnienia choroby lub stanowić punkt wyjścia do poszukiwania biochemicznych markerów chorób kompleksowych mogących być użytecznymi w diagnostyce i codziennej praktyce klinicznej.

II. Omówienie innych osiągnięć naukowych i zawodowych nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego.

Według analizy bibliometrycznej poświadczonej przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 08.12.2020r. dorobek naukowy dr n. med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek składa się z 65 publikacji pełnotekstowych w tym 52, Impact Factor=124.618 oraz MNiSW = 4210 punktów oraz 13 prac pełnotekstowych nieposiadającym współczynnika oddziaływania lecz z punktacją MNiSW = 305 pkt. Ponadto



Habilitantka jest autorką lub współautorką 55 doniesień zjazdowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Łączny dorobek Habilitantki wynosi IF – 124.618 oraz MNiSW – 4515 punktów. Po wyłączeniu prac wchodzących w dzieło impact factor wynosi 112.608. Liczba cytowań wg Web of Science, h-index=14. Liczba cytowań wg SCOPUS: 592, h=15.

W dotychczasowej pracy zawodowej dr n. med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek była kierownikiem trzech prac statutowych oraz wykonawczynią lub współwykonawczynią w 55 pracach statutowych z dotacji UMB Ponadto, Habilitantka była wykonawczynią 4 projektów finansowych ze źródeł zewnętrznych, w tym dwóch międzynarodowych oraz dwóch krajowych Należy również dodać, że Habilitantka w edycji zimowej 2020 aplikowała jako kierownik grantu OPUS 20 oraz jako współautor projektu zagranicznego NCN-DIANA 2.

W celu podniesienia swoich kwalifikacji naukowych, Habilitantka była na stażu naukowym zagranicznym w Niemczech, Danii, Litwie oraz brała czynny udział w kilkunastu stażach krajowych. Co więcej odbyła kilkanaście szkoleń krajowych i zagranicznych związanych z wykorzystaniem laboratoryjnych technik badawczych i specjalistycznej aparatury do realizacji badań naukowych.

Ponadto tematyka działalności naukowej oraz posiadana specjalizacja z laboratoryjnej diagnostyki medycznej pozwoliła Habilitantce na współpracę z szeregiem Klinik i Zakładów Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku jak też z innymi jednostkami w kraju i zagranicą w tym: Uniwersytet Medyczny w Warszawie - Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii – Prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk, Uniwersytet Medyczny w Łodzi - Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii – Prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Zakład Medycyny Nuklearnej Endokrynologii Onkologicznej - Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarząb, Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” , Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii - Dr hab. Elżbieta Czkwianianc, Uniwersytet w Białymstoku, Zakład Chemii Produktów Naturalnych – Dr hab. Izabella Jastrzębska, Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Patologia, Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi" Messina, Italy - Dr Aversa Tommaso MD, National Institutes of Health, Animal Models and Retroviral Vaccine Section, National Cancer Institute, Bethesda, USA–Dr McKinnon Katherine, Essen University Hospital, University of Duisburg-Essen, Niemcy – Prof. Anja Eckstein.



W wyniku współpracy otrzymane wyniki badań zostały przedstawione na konferencjach krajowych jak też międzynarodowych oraz opublikowane w prestiżowych czasopismach, które Habilitantka przedstawiła w obszernym załączniku nr. 7 niniejszego postępowania habilitacyjnego.

Dr n. med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek, od lipca 2020 roku pełni funkcję „Guest Editor” w czasopiśmie Genes. Brała również udział w recenzowaniu publikacji w pięciu czasopismach naukowych w tym Nutrients, BMC Medical Genetics, Molecular Genetics & Genomic, Medicine oraz Metabolic Brain Disease.

III. Ocena w zakresie działalności dydaktycznej, kształcenia młodej kadry, popularyzatorskiej, organizacyjnej w tym związanej z posiadaną specjalizacją.

Dr n. med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek pracę dydaktyczną rozpoczęła w roku 2008 roku w Wyższej Szkole Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku (obecna nazwa Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku, WSMED), w której to prowadziła wykłady, seminaria oraz zajęcia praktyczne dla studentów z mikrobiologii, immunologii, genetyki, biologii molekularnej etc. Pełniła również obowiązki Kierownika Zakładu Biotechnologii WSMED. Była jednym z głównych pomysłodawców cyklicznie odbywających się „Dni otwartych” w Wyższej Szkole Medycznej w Białymstoku skierowanych do młodzieży szkół średnich, maturzystów. Była również promotorką i recenzentką licznych prac licencjackich.

Od 2012 roku Habilitantka jest kierownikiem naukowym i jedyną osobą prowadzącą kurs specjalizacyjny dla diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się z Laboratoryjnej diagnostyki medycznej i od 2020 roku również w ramach specjalizacji z Laboratoryjnej immunologii medycznej. Jest także opiekunem staży specjalizacyjnych w ramach obu specjalizacji. W 2014 roku prowadziła zajęcia dydaktyczne z zakresu wykorzystania techniki sekwencjonowania następnej generacji – NGS w ramach doktoranckich studiów środowiskowych Krajowego Ośrodka Wiodącego (KNOW) na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Od 1 października 2019 roku, dr n. med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek jest adiunktem badawczo-dydaktycznym w Zakładzie Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Prowadzi zajęcia z genetyki (seminaria, ćwiczenia, wykłady) dla studentów z Wydziału Lekarskiego, Analityki Medycznej, Pielęgniarstwo, Położnictwo, Fizjoterapia oraz studentów anglojęzycznych Wydziału Lekarskiego - English Division. Jest opiekunem koła naukowego działającego w Zakładzie Genetyki Klinicznej UMB.

Dr n. med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek nieustannie stosuje zdobytą wiedzę i doświadczenie zarówno pracy naukowej jak też zawodowej. W maju 2014 roku Habilitantka



uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie Laboratoryjnej Genetyki Medycznej. Działalność zawodowa związana z posiadaną specjalizacją łączy się również z pełnieniem przez Habilitantkę obowiązków kierownika specjalizacji z Laboratoryjnej Genetyki Medycznej na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Ponadto od początku pandemii związanej z zakażeniami koronawirusem SARS-CoV-2 Habilitantka należy do zespołu, który z ramienia Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wspomagał Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Białymstoku w uruchomieniu procedury diagnostycznej dotyczącej detekcji wirusa SARS-CoV-2. Do chwili obecnej bierze czynny udział w przeprowadzaniu diagnostyki w kierunku zakażeń SARS-CoV-2 u pacjentów z całego województwa podlaskiego w Akademickim Ośrodku Diagnostyki Patomorfologicznej i Genetyczno-Molekularnej Sp. z o.o. w Białymstoku pełniąc obowiązki kierownika Pracowni Genetyczno-Molekularnej.

Dr n. med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek za swoją pracę naukową była kilkanaście razy nagradzana w tym w 2004 otrzymała Zespołową Nagrodę Naukową Ministra Zdrowia Rzeczypospolitej Polskiej oraz 8-krotnie otrzymała nagrodę Rektora UMB.

Podsumowując, pragnę podkreślić, że dr n. med. Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek posiada imponujący dorobek naukowy-badawczy, a także osiągnięcia w zakresie opieki dydaktycznej, kształcenia młodej kadry, odnosi sukcesy na płaszczyźnie popularyzatorskiej oraz organizacyjnej. Przeprowadzona przeze mnie ocena pozwala stwierdzić, że Kandydatka w pełni spełnia wymagania w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.). Na podstawie dokumentacji przedstawionej przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 29 czerwca 2021 r., **wyrażam pozytywną opinię w sprawie o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne dr n. med. Natalii Wawrusiewicz-Kurylonek.**

Gdańsk, 24. 09. 2021 r.

KIEROWNIK
Zakładu Immunologii
i Mikrobiologii Środowiska
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Zorena
Katarzyna Zorena