

Poznań, 22.12.2018 r.

Dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiewicz, prof. UM  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Ul. Mickiewicza 2  
60-834 Poznań

**Recenzja osiągnięcia i dorobku naukowego  
w postępowaniu habilitacyjnym  
dr n. med. Magdaleny Żurawek**

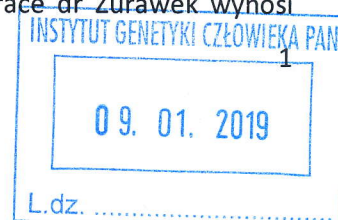
**1. Sylwetka Habilitantki**

Dr n.med. Magdalena Żurawek jest absolwentką Wydziału Biologii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza (UAM) w Poznaniu, kierunku biotechnologia. Tytuł magistra uzyskała w roku 2001 również na Wydziale Biologii UAM. Stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna otrzymała w 2007 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Mutacje i polimorfizmy w genie GCK i HNF1 $\alpha$  u kobiet z cukrzycą ciężarnych” w Instytucie Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu, w którym pracuje od 2002 roku. Jest adiunktem od 2008 roku.

Należy podkreślić, iż habilitantka w latach 2013-2014 przebywała na rocznym stażu podoktorskim w La Jolla Institute for Allergy and Immunology, La Jolla w USA. Staż ten był finansowany w ramach programu Mobilność Plus. Poza tym dr Żurawek prowadzi szeroką współpracę z ośrodkami polskimi i zagranicznymi, co z pewnością przyczynia się do rozwoju jej warsztatu badawczego oraz znajduje odzwierciedlenie w publikacjach.

**2. Ocena działalności naukowej**

Dr Magdalena Żurawek w czasie swojej pracy zawodowej była współautorką 32 prac naukowych, w tym 29 prac oryginalnych, 2 prac poglądowych i 1 rozdziału w podręczniku. Większość prac ukazała się po uzyskaniu przez habilitantkę stopnia doktora nauk medycznych. Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (Impact Factor – IF) czasopism, w których ukazywały się prace dr Żurawek wynosi



68,472. Należy podkreślić, iż w 9 publikacjach habilitantka jest pierwszym autorem, a w kolejnych 11 drugim. Zarówno indeks Hirscha wynoszący 8, jak i liczba cytowań wynosząca 230 są wysokie i sugerują, iż tematyka prac badawczych habilitantki wzbudziła zainteresowanie w swojej dziedzinie. Ponadto dr Magdalena Żurawek jest autorką 13 komunikatów naukowych prezentowanych na zjazdach krajowych i zagranicznych. Niezwykle istotne w dorobku dr Magdaleny Żurawek jest aktywne poszukiwanie finansowania prowadzonych prac badawczych. Jest ona zaangażowana w realizację 11 projektów badawczych, w których trzech jest kierownikiem. Dr Żurawek była między innymi kierownikiem grantu naukowego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Tematyka prac badawczych habilitantki koncentruje się wokół następujących obszarów:

1. Aspekty kliniczne i genetyczne choroby Addisona.

Aspekty genetyczne są przedmiotem osiągnięcia naukowego. Obserwacje kliniczne są wynikiem ścisłej współpracy habilitantki przede wszystkim z Katedrą i Kliniką Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ale też z innymi oddziałami klinicznymi UM zajmującymi się pacjentami z cukrzycą typu 1 i chorobą Addisona. Opublikowane wspólnie wyniki badań z pewnością wnoszą wiele nowego do powszechnej wiedzy na temat patogenezы choroby Addisona. Szczególnie ciekawe są obserwacje opublikowane w tym roku w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej dotyczące udziału cytokiny RANTES w rozwoju procesu autoimmunologicznego. Dr Magdalena Żurawek jest członkiem projektu europejskiego EURADRENAL, co z pewnością przyczyniło się do poszerzenia grupy badawczej, wymiany myśli naukowych oraz pozwoliło na wyciągnięcie bardziej ogólnych wniosków dotyczących genetycznych czynników ryzyka choroby Addisona.

2. Czynniki genetyczne otyłości i zespołów metabolicznych.

Habilitantka wykazała, iż istnieje związek wariantu rs1360780 genu FKBP5 z rozwojem insulinooporności oraz hipertrójglicydemii. Wybrany gen koduje białko pomocnicze z rodzaju immunofilin, które poprzez interakcję z receptorem glikokortykosteroidowym reguluje jego dostępność dla ligandów.

3. Genetyka nowotworów

W tym obszarze dr Żurawek brała udział w dużych projektach badawczych próbujących znaleźć dowody na istnienie związków między polimorfizmami wybranych genów a występowaniem między innymi raka płuca oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Dorobek naukowy dr Magdaleny Żurawek jest całkowicie wystarczający i nowatorski w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Habilitantka sprawnie posługuje się technikami inżynierii genetycznej, metodologią badań naukowych, doбором grup pacjentów oraz metodami obliczeń statystycznych. Samodzielnie prowadzi spójne prace badawcze, zakończone publikacjami w liczących się czasopismach. Zwraca uwagę jej duża dojrzałość w formułowaniu hipotez badawczych, a zarazem precyzja i zwięzłość w wyciąganiu wniosków. Podkreślenia wymaga jej szeroka współpraca naukowa krajowa i zagraniczna.

### 3. Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe dr Magdaleny Żurawek pt. „Czynniki genetyczne i epigenetyczne związane z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną w cukrzycy typu 1 i autoimmunologicznej chorobie Addisona (pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy)” obejmuje sześć pełnotekstowych artykułów. Łączny Impact Factor prac zawartych w cyklu wynosi 17,590. We wszystkich 6 pracach habilitantka jest pierwszym autorem. Prace zostały opublikowane w latach 2010-2018. Najwyższy IF 3,353 posiada praca opublikowana w *Clinical Endocrinology* w 2013 roku. Dodatkowo publikacje te są wynikiem owocnej współpracy z poznańskimi ośrodkami endokrynologicznymi i diabetologicznymi. Celem prowadzonych badań, będących podstawą publikacji są genetyczne i epigenetyczne czynniki leżące u podłoża dwóch schorzeń autoimmunologicznych - cukrzycy typu 1 (type 1 diabetes, T1D) oraz choroby Addisona (Addison's disease, AD). Jest to temat niezwykle istotny badawczo i klinicznie, a znalezione uwarunkowania mogą mieć w przyszłości istotne implikacje medyczne. Czynniki genetyczne związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju badanych chorób są znane przede wszystkim w kontekście haplotypów głównego układu zgodności tkankowej. Głównymi celami podjętych badań były: analiza asocjacyjna wariantów polimorficznych genów nieswoistej odpowiedzi immunologicznej dla oceny ryzyka rozwoju T1D i AD, ocena korelacji ekspresji genu IFIH1 szlaku sygnałowego interferonu I z rozwojem autoimmunizacji oraz globalna analiza ekspresji krótkich niekodujących RNA (miRNA) dla identyfikacji biomarkerów T1D oraz ocena funkcjonalna dysregulowanych miRNA w aspekcie nieswoistej odpowiedzi immunologicznej.

W pierwszej pracy w cyklu, opublikowanej w 2010 roku w *Human Immunology* habilitantka wraz ze współautorami wskazali na polimorfizm genu NLRP1 jako czynnik ryzyka AD. Badania zostały przeprowadzone na dużej grupie 101 chorych. Natomiast w grupie pacjentów z T1D habilitantka nie obserwowała znamiennych różnic w rozkładzie alleli i genotypów polimorfizmów genu NLRP1 w

porównaniu do grupy osób zdrowych. Wyniki te stanowią przedmiot drugiej publikacji (list do redakcji w *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011). Kolejna publikacja w *Clinical Endocrinology* w 2013 roku przedstawia wyniki związku polimorfizmu genu kodującego cytoplazmatyczną helikazę indukowaną interferonem (Interferon-Induced with Helicase C domain 1, IFIH1), biorącą udział we właściwej odpowiedzi antywirusowej, z rozwojem choroby Addisona. Badania zostały przeprowadzone na grupie 120 pacjentów z AD oraz 689 osób zdrowych i wskazały potencjalnie na istnienie granicznej zależności. Dla uzyskania pewniejszych i bardziej jednoznacznych wniosków autorzy dodatkowo przeprowadzili metaanalizę rozkładu genotypów i częstości alleli polimorfizmu rs1990760 w grupie polskiej, brytyjskiej i niemieckiej, która ostatecznie nie wskazała genu IFIH1 jako czynnika ryzyka choroby Addisona. Natomiast w czwartej publikacji przedstawionej w osiągnięciu habilitantka prezentuje dane potwierdzające istnienie takiego związku w odniesieniu do cukrzycy typu 1 (*Diabetes Research and Clinical Practice*, 2015). Autorka opisuje w pracy konkretne warianty polimorficzne helikazy, które okazały się być powiązane z występowaniem cukrzycy typu 1. Kolejnym celem prowadzonych przez habilitantkę badań ekspresji genów, potencjalnie zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną, było przezbłonowe białko mitochondrialne (Mitochondrial Antiviral Signaling Protein, MAVS). Zaburzenia ekspresji lub struktury białka MAVS, jako ważnego regulatora postreceptorowego w odpowiedzi na ligandy wirusowe, mogą upośledzać nieswoistą odpowiedź immunologiczną i prowadzić do autoagresji. Wyniki opublikowane w *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* w 2017 roku nie wskazują na istnienie zależności pomiędzy wariantami polimorficznymi genu MAVS a występowaniem choroby Addisona oraz cukrzycy typu 1. W ostatniej pracy przedstawionej w ramach osiągnięcia habilitantka prezentuje wyniki badań nad rolą mikroRNA w rozwoju chorób autoimmunologicznych (*Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018). Czynniki epigenetyczne odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób o podłożu immunologicznym i stanowią uzupełnienie badań genetycznych. Autorka w swojej publikacji wskazuje na geny CTLA4 i FOXO3 jako potencjalne miejsca wiązania miRNA i ich zahamowania, co przyczynia do upośledzenia rozwoju limfocytów T regulatorowych i rozwoju autoimmunizacji. Badania te zostały przeprowadzone u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, a wyniki tych badań sugerują nadekspresję miR-487a-3p. Jest to miRNA wiążący się właśnie w miejscach wspomnianych genów prowadząc do ich wyłączenia. Dodatkowo poziom ekspresji miR-487a-3p był wyższy u dzieci z cięższym początkiem choroby.

Podsumowując, publikacje przedstawione w osiągnięciu wnoszą istotny wkład do naszej wiedzy o genetycznym i epigenetycznym podłożu schorzeń autoimmunologicznych, a w szczególności cukrzycy typu 1 i niedoczynności kory nadnerczy. Wartościowe są zarówno wyniki pozytywne wskazujące na istnienie potencjalnych biomarkerów lub polimorfizmów genów związanych ze

zwiększonym ryzykiem tych chorób, jak i wyniki wykluczające takie powiązania dla genów zaangażowanych w nieswoistą odpowiedź immunologiczną. Badania przeprowadzone zostały na dużych grupach dobrze zdefiniowanych pacjentów. Ma to szczególnie duże znaczenie w odniesieniu do choroby Addisona, która nie jest tak częstą jednostką chorobową jak T1D. Ciekawe jest porównanie wyników badanych genów pomiędzy tymi dwoma jednostkami chorobowymi, niejednokrotnie ze sobą współistniejącymi. Wyniki wskazują, że jednak podłoże genetyczne cukrzycy typu 1 i choroby Addisona znacząco się różni. Wyniki badań habilitantka opublikowała w liczących się czasopismach, zarówno z nauk podstawowych jak i klinicznych. Zyskały one już do tej pory znaczące cytowania i mają szanse na dalsze, jak również, a może przede wszystkim, na wdrożenie do praktyki klinicznej w przyszłości.

#### **4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Brała udział w projektach popularyzujących naukę, opiekowała się studentami oraz była promotorem pracy magisterskiej. Nie brała udziału w komitetach organizacyjnych konferencji. Była recenzentem prac w 5 czasopismach. Ukończyła wybrane kursy technologii genetycznych.

#### **5. Podsumowanie i opinia**

W podsumowaniu recenzji mam przyjemność stwierdzić, iż przedstawiony mi dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny oraz osiągnięcie naukowe dr n. med. Magdaleny Żurawek w pełni odpowiadają kryteriom wymaganych do przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego. Tym samym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu o dopuszczenie dr n. med. Magdaleny Żurawek do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej.

Dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiewicz, prof. UM

Dr hab. med. Aleksandra Araszkiewicz, Prof. UM  
specjalista chorób wewnętrznych i diabetologii  
8560839