

O c e n a dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Ewy Strauss

1. Przebieg pracy zawodowej

Dr Ewa Strauss urodziła się w 1975 roku w Czuluchowie. W roku 1999 uzyskała tytuł magistra biotechnologii na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W roku 2010 uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt.: „Polimorfizmy genów *MTHFR* i *PON1* a występowanie miażdżycy tętnic wieńcowych i aortalno-biodrowej oraz tętniaków aorty brzusznej” Promotor pracy: prof. dr hab. Andrzej Leon Pawlak.

Od roku 1999 pracuje w Instytucie Genetyki Człowieka PAN a ponadto od roku 2014 jest kierownikiem Pracowni Badań Podstawowych i Medycyny Translacyjnej w Chorobach Naczyń na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

W roku 2003 uzyskała certyfikat autoryzowanego diagnosty laboratoryjnego a w 2014 ukończyła studia podyplomowe w Wyższej Szkole Bankowej w Poznaniu uzyskując tytuł Menadżera Projektu Badawczo-Rozwojowego.

2. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Strauss jest promotorem 2 prac magisterskich i 2 prac licencjackich. Sprawowała również opiekę merytoryczną nad 5 magistrami oraz 6 stażystami/wolontariuszami/współpracownikami.

Pełni funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim na UMP.

Uczestniczyła wielokrotnie jako wykładowca lub prezenier komunikatów w konferencjach naukowo-szkoleniowych „Tytoń a zdrowie” organizowanych pod patronatem Prezydenta Miasta Poznania oraz Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Uczestniczyła także w tłumaczeniu na język polski książki: Bruce T. Korf „Genetyka Człowieka. Rozwiązywanie problemów medycznych”. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2003.

Dr Strauss odbyła krótkoterminowe staże w Karolinska Institute, Dep. Of Cardiovascular Medicine, Stockholm, Szwecja oraz w Charité – Universitätsmedizin Berlin, Niemcy.

Recenzowała publikacje w 7 czasopismach z listy filadelfijskiej.

Do innych osiągnięć dr Strauss należą:

1. Utworzenie banku próbek DNA od chorych z tętniakiem aorty brzusznej (N=700), miażdżycą tętnic obwodowych (N=500), od chorych z tętniakiem aorty piersiowej (N=130) oraz od 400 chorych z małymi tętniakami (N=400).
2. Utworzenie banku próbek DNA i tkanek od świń rasy polska biała zwisłoucha (N=150), obejmujący zwierzęta transgeniczne.

Dr Strauss jest członkiem Towarzystwa Biologii Rozrodu, Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych, Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN – reprezentantem niesamodzielných pracowników naukowych.

3. Działalność naukowa

Poza serią 5 oryginalnych artykułów, które przedłożyła jako osiągnięcie naukowe, ubiegając się o uzyskanie stopnia habilitowanego nauk medycznych dorobek stanowią również 33 inne publikacje o łącznym wskaźniku Impact Factor 40.484 oraz punktacji MNiSW 399 (uwzględniając prace w suplementach czasopism punktacja ta przedstawia się odpowiednio: 43.290 i 418).

W jej dorobku znajduje się:

20 publikacji oryginalnych, z czego 10 artykułów ze współczynnikiem IF (łącznie IF: 40.484, MNiSW: 300);

3 prace poglądowe i kazuistyczne (łączna punktacja MNiSW: 16);

9 rozdziałów w podręcznikach (łączna punktacja MNiSW: 29);

1 praca popularno-naukowa;

dodatkowo 2 publikacje w suplementach czasopism posiadających współczynnik IF (łącznie IF: 2.806, łączna punktacja MNiSW: 19);

38 prac prezentowanych na konferencjach międzynarodowych (9 referatów) oraz 29 prac na konferencjach krajowych (17 referatów).

Liczba cytowań (wg Web of Sciences; dotyczy całego dorobku) = 122.

Indeks Hirscha (wg Web of Sciences) = 7.

W dorobku poza osiągnięciem naukowym, jest pierwszą autorką 18 publikacji (w 4 z nich dzieli pierwsze autorstwo), a drugą autorką 5 prac.

Pozostałe kierunki prowadzonych przez dr E. Strauss badań, poza osiągnięciem wynikającym z art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 ze zm.) można pogrupować w pięć głównych obszarów zainteresowań.

1. Efekty palenia tytoniu w warunkach zaburzeń rozrodczości – badania na modelu mysim.

Badania dotyczyły oceny znaczenia receptora węglowodorów aromatycznych AhR (ang. aryl hydrocarbon receptor) na biologiczne efekty dymu papierosowego, w szczególności zaburzenia funkcji rozrodczych.

Wykazano, że narażenie zwierząt na toksyczne stężenia dymu papierosowego wpływało na obniżenie zdolności rozrodczych. Niska aktywność AhR, warunkowana obecnością allele *ahr^d* zmniejszała skutki narażenia na dym papierosowy w postaci utraty płodów (poronień). Jednak genotyp ten nie warunkował oporności na obniżenie wskaźnika urodzeń po ekspozycji.

2. Wpływ czynników środowiskowych i genetycznych na występowanie i przebieg chorób naczyń.

2.1. Homocysteina i geny związane z jej metabolizmem a choroby serca i naczyń.

Wyniki badań doświadczalnych pozwoliły wykazać związek polimorfizmów *MTHFR* z występowaniem AAA (Abdominal aortic aneurysm) oraz CAD (Coronary artery disease).

Wykazano ponad 4-krotny wzrost ryzyka AAA dla heterozygot *MTHFR* rs1801133CT (677CT) oraz blisko 4-krotny dla nosicieli allele rs1801133T (677T).

2.2. Efekty palenia tytoniu w warunkowaniu chorób naczyń i ich komplikacji.

Wykazano istotne znaczenie 6 regionów chromosomowych dla warunkowania cech związanych z paleniem tytoniu: 15q25.1, 19q13.2, 8p11.21, 9q34.2, 10q23.32 i 11p14.1, a także opisano rolę genów znajdujących się w wymienionych loci.

Przeprowadzone badania ujawniły, że kontrola czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych powinna być szczególnie uważna u kobiet, u których pomimo niższej zapadalności na PAD, dalsze rokowania odnośnie progresji choroby są gorsze.

U chorych z CAD wykazano obecność ujemnej korelacji pomiędzy dawką allele *MTHFR* rs1801133T i *PON1* rs854560A a stężeniem adiponektyny.

Dla allelu *MTHFR rs1801133T* wykazano również dodatni związek z występowaniem insulinooporności. Obserwowane asocjacje genetyczne były silniej wyrażone u chorych palących, co wskazuje na rolę badanych polimorfizmów jako zwiększających niekorzystne skutki palenia tytoniu.

2.3. Genetyka nadciśnienia tętniczego i chorób z nim związanych.

Na podstawie oceny grup chorych: z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, z nadciśnieniem tętniczym i grupy kontrolnej wykazano związek allelu *ACE D* z rozwojem AAA u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

2.4. AAA-Meta GWAS

Grupy chorych z AAA i kontrolna osób zdrowych z populacji polskiej zostały włączone do międzynarodowego projektu badań asocjacji na skalę genomu dotyczących uwarunkowań AAA.

Wynikiem przeprowadzonych badań, które objęło łącznie grupę 10 204 chorych i 107 766 kontroli, była identyfikacja 4 nowych loci ryzyka AAA: 1q32.3 (SMYD2), 13q12.11 (LINC00540), 20q13.12 (w pobliżu PCIF1 /MMP9 / ZNF335) i 21q22.2 (ERG), specyficznych dla choroby.

3. Techniki wewnątrznacyniowe i monitorowania chorych w leczeniu operacyjnym AAA.

Dr Ewa Strauss uczestniczyła w badaniach dotyczących oceny aktualnych możliwości zastosowania technik wewnątrznacyniowych w rekonstrukcji łóżyska naczyniowego u chorych z AAA oraz monitorowania chorych po tego typu zabiegach.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazały, że uwzględniając aktualną morfologię AAA jedynie 23% chorych kwalifikuje się do wszczepienia stentgraftów w optymalnych kryteriach implantacji.

Uczestniczyła w ocenie i charakterystyce przydatności technik ultrasonograficznych dla oceny obecności i przebiegu przecieków protez naczyniowych.

4. Polimorfizmy genetyczne zasocjowane z podatnością do rozwoju wybranych chorób wywołanych przez wirusy i bakterie oraz przebieg farmakoterapii.

Przedmiotem badań była ocena podatności do rozwoju przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C, wywołanego przez wirus HCV, przebiegu tej choroby i efektywności farmakoterapii. Analizowano także podatność genetyczną do wystąpienia zapalenia opon mózgowych u dzieci wywołanego przez bakterie pneumo- i meningokoki.

Do najważniejszych wyników uzyskanych w ramach tego zagadnienia można zaliczyć wykazanie związku polimorfizmów interleukiny 10

(IL10) ze stopniem zaawansowania przewlekłego WZW typu C oraz reakcją na leczenie (terapia oparta na interferonie).

W zakresie badań nad zapaleniem opon mózgowych u dzieci wykazano, że dla 11 polimorfizmów w 7 genach kodujących białka zaangażowane w odpowiedź immunologiczną (*MBL2*, *CFH*, *CFHR3*, *TIRAP*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR9*), obecność ≥ 6 alleli rzadszych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zapalenia choroby wywołanej przez pneumokoki (8.4-krotnie).

5. Polimorfizmy genetyczne zasocjowane z występowaniem i leczeniem nowotworów.

Badania dotyczyły oceny genetycznych uwarunkowań chorób hematologicznych: białaczki limfoblastycznej i mieloidalnej oraz wpływu czynników genetycznych na toksyczność farmakoterapii metotreksatem. Wykazano związek haplotypu *MTHFR* rs1801133T-rs1801131C (677T-1298C) z występowaniem ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci oraz allelu rs1801133T (677T) z wolniejszym usuwaniem metotreksatu stosowanego w leczeniu tej choroby.

Opisano też związek genu *IREB2*, zaangażowanego w regulację homeostazy żelaza u ssaków, z występowaniem raka płuca w populacji polskiej.

6. Nowe kierunki badawcze.

Uzupełnieniem dorobku są prowadzone obecnie badania nad: oceną powiązań pomiędzy genami kodującymi selenoproteiny i poziomami selenoprotein a występowaniem PAD (peripheral artery disease) i wartościami indeksu kostka-ramię (ABI) jako parametru opisującego stopień zaawansowania PAD - w ramach projektu badawczego INNOMED o akronimie MEDPIG (*Opracowanie innowacyjnej technologii wykorzystania tkanek transgenicznych świń dla celów biomedycznych*, INNOMED/I/17/NCBR/2014INNOMED).

W ramach projektu badawczego NCBR (szybka ścieżka nr projektu: P0IR.01.01.01.-00-0703/16) - Nowy wyrób medyczny wychytujący specyficzne biomarkery służące do wczesnego wykrywania chorób sercowo-naczyniowych, którego celem jest opracowanie detektora krążących komórek śródbłonna, jako narzędzia do oceny ryzyka nagłego zgonu sercowo-naczyniowego, Projekt ten realizowany jest m.in. w oparciu o wyniki badań własnych, które uzyskano we współpracy z Uniwersytetem Medycznym Charité w Berlinie.

Projekt: P0IR.02.01.00-00-0039/17: pt. „Ośrodek Badań i Rozwoju nad innowacyjnymi rozwiązaniami ochrony zdrowia dla potrzeb nowoczesnych systemów i usług e-medycznych”. Projekt dotyczy ustanowienia i rozwoju ośrodka do kształcenia kadry medycznej w zakresie stosowania technik wewnątrznaczyniowych w leczeniu AAA.

W ramach współpracy z Politechniką Poznańską i Uniwersytetem Medycznym Karolińska w Sztokholmie badania nad opracowaniem programów komputerowych do wykonywania automatycznej analizy wytrzymałości biomechanicznej ściany aorty.

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Heterogenność genetycznych uwarunkowań chorób układu krążenia”

Osiągnięcie naukowe, które dr Ewa Strauss przedkłada ubiegając się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych składa się z pięciu oryginalnych artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach w latach 2012-2018. Sumaryczna wartość ich współczynnika (IF) wynosi 15,832 (150 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, MNiSW). Liczba cytowań wynosi: 16.

1. Strauss E, Waliszewski K, Oszkinis G, Staniszewski R: Gene-environment interaction for the HIF1-A 1772C>T polymorphisms and cigarette smoking increase susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Przegl Lek.* 2012; 69(10): 744-749.
Punktacja MNiSW: 5.
2. Strauss E, Waliszewski K, Oszkinis G, Staniszewski R: Polymorphisms of genes involved in the hypoxia signaling pathway and the development of abdominal aortic aneurysms or large-artery atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2015; 61(5): 1105-1113.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2014.02.007.
IF: 3.454; punktacja MNiSW: 35.
3. Strauss E, Oszkinis G, Staniszewski R: SEPP1 gene variants and abdominal aortic aneurysm: gene association in relation to metabolic risk factors and peripheral arterial disease coexistence. *Sci Rep.* 2014; 4: 7061. doi: 10.1038/srep07061.
IF: 5.578; punktacja MNiSW: 40.
4. Strauss E, Tomczak J, Staniszewski R, Oszkinis G: Associations and interactions between variants in selenoprotein genes, selenoprotein levels and the development of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease, and heart failure. *PLoS ONE* 2018; 13(9): e0203350. doi: 10.1371/journal.pone.0203350. eCollection 2018.
IF: 2.766; punktacja MNiSW: 35.
5. Strauss E, Supiński W, Radziemski A, Oszkinis G, Pawlak AL, Głuszek J: Is hyperhomocysteinemia a causal factor for heart failure? The impact of the functional variants of MTHFR and PON1 on ischemic and non-ischemic etiology. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 37-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.213.
IF: 4.034; punktacja MNiSW: 35.

Podsumowanie punktacji

IF = 15.832; MNiSW = 150.

Wkład dr E. Strauss w powstanie tych prac wyniósł 70-80%.

Najważniejsze obserwacje uzyskane w trakcie realizacji powyższych prac są następujące:

1) AAA

- wzrost ryzyka: haplotyp *SEPP1* rs3877899G-rs7579G u osób z BMI ≥ 25 kg/m² (OR=1.8); ponadto w AAA wykazano: asocjację tego haplotypu z obecnością nadwagi i otyłości (BMI ≥ 25 kg/m²) oraz korelację pomiędzy wartościami BMI a stężeniem SeP ($r = -0.575$).

2) AAA bez PAD (AAA nPAD)

- wzrost ryzyka: allel *VEGFA* rs2010963C i haplotyp *HIF1A* rs11549465C-rs11549467G (OR=2.41 dla homozygot pod względem wszystkich wymienionych alleli);
- ochronny wpływ: allel *SEPP1* rs3877899A (haplotyp rs3877899A-rs7579G; OR=0.60) i niższa częstość jego nosicieli w AAA nPAD w odniesieniu do AAA PAD (OR=0.61).

3) AAA z PAD (AAA PAD)

- wzrost ryzyka: haplotyp *HIF1A* rs11549465T-rs11549467G (OR=2.02), dla nosicieli), związek ten nasilają: nosicielstwo allelu *VEGF* rs2010963G (OR=2.86 dla homozygot), palenie tytoniu (OR=3.10).

4) AIOD/PAD

- wzrost ryzyka: allele *SELENOS* rs34713741T, *GPX4* rs713041T i *SEPP1* rs3877899A (haplotyp rs3877899A-rs7579G; układ recesywny lub dominujący: 30-60% wzrost ryzyka);

- wzrost ryzyka: dla AIOD interakcja pomiędzy allelami *SELENOS* rs34713741T i *GPX4* rs713041T (układ recesywny: OR=5.27), o sile oddziaływań zwiększającej się z wiekiem (OR=7.96 u osób >61 r.ż.); ponadto dystrybucja genotypu *SELENOS* rs34713741TT/*GPX4* rs713041TT różniła się pomiędzy AIOD i AAA;

- brak związku: allele *VEGF* rs2010963 i *HIF1A* rs3877899 i rs7579G brak wykazanych asocjacji z AIOD.

5) HF (niezależnie od etiologii)

- wzrost ryzyka: genotypy *MTHFR* 677TT/1298AA, 677CC/1298CC oraz HHcy (odpowiednio OR=1.6 i OR=2.0), w szczególności wśród osób bez nadciśnienia tętniczego (odpowiednio OR=2.3 i OR=4.6).

6) HF o etiologii niedokrwiennej spowodowana CAD (iHF)

- wzrost ryzyka iHF w chorobach aorty: allel *SEPP1* rs7579A (haplotyp rs3877899G-rs7579A) oraz stężenia SeP ≥ 8.5 mg/mL (odpowiednio: OR=1.83 i OR=3.50);
- wzrost ryzyka iHF <60 r.z.: *PON1* rs854560AA i interakcja pomiędzy genotypem *PON1* rs662GG i poziomem HDL <1 mmol/L (OR=7.2);
- obniżenie ryzyka iHF <60 r.z.: allel *PON1* rs662G (nosiciele: OR=0.46).

7) HF o etiologii innej niż niedokrwienne spowodowana DCM (niHF)

- HHcy poprawia identyfikację przypadków o 10%;
- u osób z HF, niHF spowodowana DCM zwiększa prawdopodobieństwo niekorzystnych zdarzeń (zgonu lub ponownej hospitalizacji) w okresie jednego roku.

Na podstawie uzyskanych wyników można wysunąć następujące wnioski:

1. Polimorfizmy genu *SEPP1* wiążą się z obecnością metabolicznych czynników ryzyka CVD, takich jak nadwaga i otyłość, a w przypadku nadmiernej masy ciała warunkują podatność do rozwoju AAA. Efektem fenotypowym, powiązanym z obecnością nadmiernej masy ciała w AAA jest występowanie obniżonego poziomu produktu tego genu (SeP) we krwi, który może stanowić biomarker ryzyka AAA u osób z zaburzeniami metabolicznymi.
2. Polimorfizmy genów *SEPP1*, *SELENOS* i *GPX4* wykazują związek z występowaniem AIOD/PAD, a ich znaczenie może się zwiększać w wyniku interakcji genetycznych oraz procesu starzenia się organizmu. Ponadto polimorfizmy genów *SEPP1*, *HIF1A* i *VEGF* różnicują subfenotypy AAA zależne od współistnienia PAD.
3. Polimorfizmy genów *SEPP1* i *PON1*, podwyższone stężenia SeP i obniżone stężenia HDLC we krwi mogą stanowić markery podatności do rozwoju HF po przebytych zawale serca (iHF).
4. HHcy, wynikająca z obecności polimorfizmów *MTHFR*, wiąże się przyczynowo z rozwojem niHF związanej z DCM, co wskazuje, że stężenia HCy mogą być rozważane w opracowaniu algorytmów oceny ryzyka związanego z iHF.
5. Interakcje genetyczne i genetyczno-środowiskowe znacząco modyfikują ryzyko CVD związane z nosicielstwem określonych wariantów genetycznych.
6. Różnice genetyczne i w parametrach biochemicznych pomiędzy badanymi grupami chorych wskazują na odrębne cechy patogenezy CVD, co potwierdza tezę o heterogenności uwarunkowań CVD. Wykazano, że

heterogenność ta dotyczy różnic w oddziaływaniu genów i biomarkerów powiązanych ze stresem oksydacyjnym i barierą antyoksydacyjną organizmu, występujących pomiędzy CVD o etiologii niedokrwiennej i nie związanej z niedokrwieniem.

Przeprowadzone badania poszerzają wiedzę o efektach fenotypowych związanych z oddziaływaniem badanych polimorfizmów, stężeń selenoprotein i Hcy. Analiza tego typu uwarunkowań stanowi wyzwanie dla medycyny personalizowanej. Wykazane asocjacje należałoby wziąć pod uwagę przy opracowywaniu metod wczesnej identyfikacji ryzyka CVD oraz predykcji ich przebiegu w populacji polskiej.

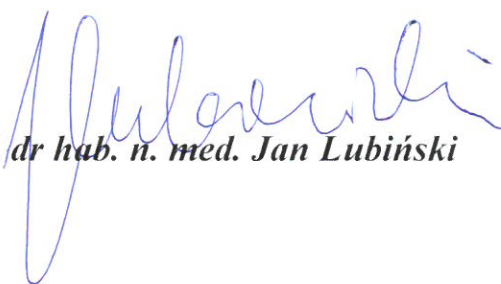
Identyfikacja grup wysokiego ryzyka, powiązanego z niedoborem Se lub nadmiarem Hcy pozwoliłaby na wdrożenie prewencji pierwotnej, w tym zmian dietetycznych i/lub suplementacji przywracających równowagę redoks i normalizującej metabolizm Hcy.

W podsumowaniu –

- po starannym zapoznaniu się z rozprawą stwierdzam, że nie mam żadnych istotnych negatywnych uwag dotyczących pracy.

Proszę o przyjęcie wyrazów uznania skierowanych do habilitantki jak i jej środowiska naukowego.

Z wyrazami szacunku,


Prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński

Szczecin, dnia 31 stycznia 2019 r.