

Olga Haus

Ocena

**całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. med. Magdaleny Żurawek
wraz z osiągnięciem naukowym**

"Czynniki genetyczne i epigenetyczne związane z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną w cukrzycy typu 1 i autoimmunologicznej chorobie Addisona (pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy)"

Dr Magdalena Żurawek uzyskała dyplom magistra biotechnologii w 2001 r., na Wydziale Biologii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2007 r. uzyskała stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, na podstawie rozprawy „Mutacje i polimorfizmy w genie GCK i HNF1 α u kobiet z cukrzycą ciężarnych”.

W latach 2000-2001 była zatrudniona w Onkologicznej Poradni Genetycznej w Ośrodku Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów w Poznaniu, na stanowisku asystenta. Od 2002 roku do chwili obecnej pracuje w Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu na stanowisku biologa, adiunkta i asystenta.

Recenzja osiągnięcia naukowego: "Czynniki genetyczne i epigenetyczne związane z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną w cukrzycy typu 1 i autoimmunologicznej chorobie Addisona (pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy)".

Na osiągnięcie naukowe dr Magdaleny Żurawek, zgodne z definicją art. 16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 ze zm. w Dz. Ustaw 2016r. poz. 882 ze zm. w Dz. Ustaw 2016r. poz. 1311), składa się monograficzny cykl sześciu artykułów, obrazujących wyniki Jej pracy nad przedstawionym powyżej tematem. Wszystkie są oryginalnymi artykułami dokumentującymi wyniki własnych badań Habilitantki. We wszystkich Habilitantka jest pierwszym autorem (!).

Wszystkie prace ukazały się w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i średniej współczynnika wpływu (IF) 2.932; 3 prace zostały

opublikowane w czasopismach o IF > 3.0 (*Clin. Endocrinol, Diabetes Res Clin Pract, Arch Immunol Ther Exp*), a trzy w czasopismach o IF 2.5-2.9 (dwukrotnie w *Diabetes Res Clinical Pract.* i jednokrotnie w *Hum Immunol*). Sumaryczny IF tych prac wynosi 17.59, a punktacja MNiSW 157. Swoj wkład w realizację prac wchodzących w skład osiągnięcia Habilitantka oceniła na 75-80% (średnia 78,3%), co zostało zaakceptowane przez pozostałych autorów prac i świadczy, że wkład Habilitantki w ich powstanie był bardzo istotny. Prace w większości powstały z inicjatywy pani dr Żurawek; w trzech z nich postawiła ona hipotezę badawczą, w pięciu zaplanowała badania, we wszystkich przeprowadzała analizę statystyczną wyników oraz ich interpretacją, a także przygotowywała manuskrypt.

Ponieważ wszystkie prace przed przyjęciem do druku w ww. renomowanych czasopismach uzyskały pozytywne recenzje, wobec tego rola recenzenta „osiągnięcia naukowego” może się sprowadzać jedynie do wypunktowania najważniejszych tez zawartych w tych pracach. Nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych ani formalnych do prac składających się na „osiągnięcie naukowe”.

Monograficzny cykl prac składających się na „osiągnięcie” świadczy o naukowym zaangażowaniu się dr Żurawek w problematykę podłoża genetycznego nieswoistej odpowiedzi immunologicznej i reakcji autoimmunologicznej. Możliwość zastosowania wyników prac dr Żurawek w klinicznej immunologii podkreśla nie tylko poznawcze, ale i aplikacyjne znaczenie Jej badań.

Głównymi celami badań były:

- 1/analiza asocjacyjna polimorficznych wariantów genów nieswoistej odpowiedzi immunologicznej w celu oceny ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 (T1D) i choroby Addisona (AD),
- 2/ocena korelacji ekspresji genu *IFIH1* z procesami autoimmunologicznymi,
- 3/analiza ekspresji wszystkich mikroRNA w celu wyłonienia spośród nich markerów genetycznych cukrzycy typu 1 oraz funkcjonalna ocena miRNA o zaburzonej ekspresji pod względem wpływu na nieswoistą odpowiedź immunologiczną.

Podsumowanie zagadnień przedstawionych w pracach przedstawione jest poniżej:

- 1.W pracy, opublikowanej w 2010 roku w *Human Immunology*, Habilitantka wraz z zespołem przeprowadziła genotypowanie 6 wariantów genu *NLRP1*, wykazując

asocjację polimorfizmu L155H z chorobą Addisona, głównie z jej postacią występującą w ramach autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego, co dało podstawy do zakwalifikowania tego polimorfizmu *NLRP1* jako czynnika ryzyka wielonarządowej autoagresji. Praca ta do dzisiaj była cytowana ponad 50 razy.

2. W pracy opublikowanej w 2011 roku w *Diabetes Research and Clinical Practice* Habilitantka przeanalizowała związki cukrzycy typu 1 (T1D) z polimorfizmem *NLRP1*, potwierdzając wynikające z pierwszej pracy wnioski o związku tego polimorfizmu z ryzykiem autoimmunologicznej wielonarządowej endokrynopatii i nie stwierdzając jego związku z ryzykiem T1D.

3. W pracy opublikowanej w 2013 roku w *Clinical Endocrinology* wykazała natomiast związek niektórych wariantów polimorficznych *NLRP1* z chorobą Addisona oraz z autoimmunologicznym zespołem wielogruzołowym.

4. W nowatorskiej pracy, opublikowanej w 2015 roku w tym samym czasopiśmie, Habilitantka przeanalizowała polimorfizm genu helikazy MDA5, *IFIH1*, wykazując jego związek z ryzykiem T1D. Wskazała też na wzrost liczby „alleli ryzyka” oraz wzrost ekspresji *IFIH1* jako czynników zwiększających prawdopodobieństwo zapadnięcia na T1D (addytywny efekt wariantów polimorficznych *IFIH1*, nie zaobserwowany dotychczas przez innych badaczy).

5. Ponieważ helikaza *IFIH1* aktywuje przezbłonowe białko mitochondrialne MAVS, Habilitantka przeanalizowała w pracy opublikowanej w 2017 roku w *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* związek polimorfizmu genu MAVS z ryzykiem choroby Addisona i T1D, nie znajdując asocjacji.

6. Ze względu na znaczny udział epigenetycznej regulacji w patogenezie procesów immunologicznych Habilitantka dokonała globalnej, mikomacierzowej analizy ekspresji miRNA. Wytypowała miR-487a-3p jako czynnik związany z ciężkim przebiegiem klinicznym T1D oraz kwasicą ketonową. Wyniki tej pracy opublikowane zostały w *Diabetes Research and Clinical Practice* w 2018 roku.

Podsumowując cykl prac habilitacyjnych stwierdzam, że są one bardzo dobrze obmyślane, skoncentrowane na jednym głównym celu, jakim są genetyczne podstawy autoimmunologicznej ścieżki reakcji odpornościowych. W przedstawionym cyklu prac jedna koncepcja podąża za drugą, wynika bezpośrednio z rezultatów poprzedzającej pracy.

Imponujące jest przeprowadzenie prac na dużych grupach pacjentów i jednocześnie zapewnienie dużych liczebnie grup kontrolnych, co zwiększa wiarygodność wyników badań, pozwalając na ich uogólnienie.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze.

Łącznie pozostały dorobek naukowy dr Magdaleny Żurawek obejmuje 21 pełnotekstowych artykułów oryginalnych w czasopismach indeksowanych oraz 2 prace poglądowe. Sumaryczny IF Jej prac, z wyłączeniem prac wchodzących w skład „osiągnięcia”, wynosi 50.882, a punktacja KBN/MNiSW 513. Stanowi to wartości całkowicie wystarczające do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Tematyka prac dr Żurawek konsekwentnie obejmuje zagadnienia związane z chorobą Addisona, głównie dotyczące niepożądanych efektów substytucji glikokortykosteroidowej:

1/osteoporozy, która może być związana ze zwiększoną resorpcją kostną spowodowaną wzrostem stężenia osteoprotegeryny (OPG) – liganda RANK,

2/zwiększonej śmiertelności sercowo-naczyniowej, która jednak, jak wykazała Habilitantka, nie jest związana z zaburzonym profilem adipokin.

Istotnym klinicznym i poznawczym aspektem choroby Addisona jest współwystępowanie innych schorzeń autoimmunologicznych. Habilitantka wykazała zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 u osób z chorobą Addisona. Tematem, w który obecnie się zaangażowała jest udział cytokiny RANTES w rozwoju autoimmunizacji.

Drugim zagadnieniem badawczym poruszonym w pracach dr Żurawek, związanym z chorobą Addisona jest jej podłoże genetyczne. Habilitantka włączyła się w tym zakresie w badania grupy EURADRENAL, poszukując nowych wariantów genowych, które mogłyby się okazać genetycznymi czynnikami ryzyka AD.

Innym polem zainteresowań dr Żurawek są badania asocjacyjne u osób z otyłością – jedną z najpowszechniejszych chorób cywilizacyjnych. Wykazała, że wariant rs1360780 genu *FKBP5* jest jednym z czynników ryzyka insulinooporności i hipertrójglicydemii.

Ostatnim polem naukowych zainteresowań dr Żurawek jest genetyka nowotworów. Udowodniła związki wariantów polimorficznych genów *IREB2* i

FAM13A z rakiem płuc i obturacyjną chorobą płuc. Analizując związek polimorfizmu genów zaangażowanych w naprawę DNA wykazała, że warianty genu *HLAFX* są czynnikiem rozwoju raka piersi.

Obecnie pani dr Magdalena Żurek jest zaangażowana w realizację trzech finansowanych przez NCN projektów dotyczących etiopatogenezy nowotworów.

Większość prac oryginalnych z udziałem dr Żurawek została opublikowana po obronie doktoratu, co świadczy o Jej postępującym rozwoju naukowym.

Podsumowując w liczbach dotychczasowe osiągnięcia naukowe Habilitantki należy odnotować wysoki impact factor całkowitego Jej dorobku – IF 68.472, dobrą liczbę cytowań (230, w tym 214 bez autocytowań) raz wysoki na tym etapie kariery naukowej indeks Hirscha, HI=8.

Habilitantka jest osobą o dużej aktywności naukowej i organizacyjnej. Trzykrotnie kierowała projektami badawczymi, w tym dwukrotnie sponsorowanymi przez MNiSW i jednokrotnie przez Polskie Tow. Diabetologiczne. Czterokrotnie była głównym wykonawcą w podobnych grantach, i czterokrotnie wykonawcą.

Brała aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych; w tym 6 zjazdach międzynarodowych, spośród których na 2 wygłosiła ustne prezentacje, oraz w 7 zjazdach krajowych, spośród których również na dwóch wygłosiła prezentacje. Pozostałe prace prezentowane były w formie posterów.

Recenzowała 5 artykułów dla angielskojęzycznych czasopism o zasięgu międzynarodowym.

W uznaniu osiągnięć naukowych uzyskała stypendium w programie Mobilność Plus MNiSW na odbycie stażu doktorskiego w Instytucie La Jolla oraz wyróżnienia za pracę Młodego Genetyka na trzech polskich konferencjach genetycznych.

Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i społeczne.

Dr Żurawek nie prowadzi zajęć dla studentów, co spowodowane jest charakterem i miejscem jej pracy – w instytucie naukowym, nieprowadzącym żadnych odrębnych zajęć dydaktycznych. Sprawowała natomiast opiekę naukową nad dwiema osobami odbywającymi staż w Instytucie Genetyki Człowieka w Poznaniu, w tym jeden zakończony pracą magisterską. Ponadto w latach 2017-18

brała udział w organizacji warsztatów genetycznych dla dzieci i młodzieży w ramach Stowarzyszenia Gen-i-Już oraz Poznańskiego Festiwalu Nauki i Sztuki.

W latach 2013-2014 odbyła roczny staż naukowy w La Jolla Institute for Allergy and Immunology (USA).

Ponadto organizowała i prowadziła współpracę naukową pomiędzy Instytutem Genetyki Człowieka a poznańskimi placówkami medycznymi, związanymi z tematyką Jej badań oraz z trzema prestiżowymi, zagranicznymi ośrodkami zajmującymi się podobną tematyką (Dept. of Clinical Science, Univ. of Bergen, Norwegia, Inst. of Genetic Medicine, Newcastle Univ., Wielka Brytania, La Jolla Inst. for Allergy and Immunology, USA). Każda z nich przyniosła owoce w postaci wielu wspólnych publikacji oraz wymiany doświadczeń i poszerzenia warsztatu naukowego.

Podsumowując osiągnięcia naukowe pani dr Magdaleny Żurawek stwierdzam, że na szczególne uznanie zasługuje oryginalność i nowatorstwo poruszanych przez Nią zagadnień w kontekście przyczyn zaburzeń nieswoistej odpowiedzi immunologicznej oraz chorób z autoagresji. Poznanie ich podłoża genetycznego i patomechanizmu przyczyni się do lepszej diagnostyki i różnicowania tych chorób, a także, niewątpliwie, do ich bardziej skutecznego leczenia. W pracach pani dr Żurawek zawarte są spostrzeżenia i wnioski o dużym znaczeniu poznawczym i nieocenionym znaczeniu klinicznym.

Reasumując stwierdzam, że dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny pani dr n. med. Magdaleny Żurawek, ze szczególnym uwzględnieniem wskazanego przez nią „osiągnięcia naukowego”, w postaci monograficznego cyklu 6 publikacji, zatytułowanego "Czynniki genetyczne i epigenetyczne związane z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną w cukrzycy typu 1 i autoimmunologicznej chorobie Addisona (pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy)", o łącznym IF 17.59, spełnia kryteria określone w art. 16 ustawy z dn. 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. Ustaw 65/2003, z późniejszymi zmianami) i w pełni kwalifikuje Ją do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Bydgoszcz, 19.01.2019

