

Ocena dorobku naukowego oraz rozprawy habilitacyjnej
pt. „Zespół Wolframa w populacji polskiej – identyfikacja podłoża genetycznego,
charakterystyka kliniczna pacjentów oraz zdefiniowanie markerów progresji
choroby”

dr. n. med. Agnieszki Zmysłowskiej
adiunkt w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii
IP UM w Łodzi

Przebieg pracy zawodowej

Dr. n. med. Agnieszka Zmysłowska ukończyła w 1998 roku studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi uzyskując tytuł lekarza. Po studiach rozpoczęła staż podyplomowy w SP ZOZ USK nr 4 w Łodzi a następnie w latach 1999-2003 studia doktoranckie w Klinice Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Łodzi. W roku 2003 uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych z wyróżnieniem nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na podstawie rozprawy doktorskiej pt. ”Stężenie peptydu C w osoczu we wczesnym okresie cukrzycy typu 1 u dzieci”.

Od roku 2004-2008 dr Agnieszka Zmysłowska zatrudniona była jako asystent w Klinice Chorób Dzieci IP UM w Łodzi zaś od 2008 r do chwili obecnej jest adiunktem w Zakładzie Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii tej uczelni. Posiada specjalizację w dziedzinie pediatrii (2005) i diabetologii (2010), w 2012 r rozpoczęła specjalizację z genetyki klinicznej.

Dorobek naukowy

Dr. n. med. Agnieszka Zmysłowska opublikowała 9 oryginalnych prac pełnotekstowych + 1 opis przypadku w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania IF oraz 28 prac pełnotekstowych +2 opisy przypadków w czasopismach bez IF. Zbiorczy współczynnik oddziaływania (impact factor, IF) publikacji dr Agnieszki Zmysłowskiej wynosi 35,381 (po doktoracie 35.381), a łączna punktacja MNiSW 386 (po doktoracie 382) punktów. Na pierwszoautorskie prace oryginalne przypada łącznie IF= 18,24.

Liczba cytowań prac według ISI Web of Knowledge (z dnia 27.04.2015) wynosi 33 (h-index=3), zaś wg bazy Scopus odpowiednio 76 cytowań, h-index=5. Ponadto dr Agnieszka

Zmysłowska jest współautorką 24 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 55 ze zjazdów krajowych.

Tematyka badań naukowych

Zainteresowania naukowe dr n. med. Agnieszko Zmysłowskiej poświęcone są niemal w całości badaniom zespołów cukrzycy monogenowej ujawniającej się u dzieci i młodzieży i koncentrują się wokół następujących zagadnień:

- Zespół Alstróma: scharakteryzowanie grupy 12 polskich pacjentów z zespołem Alstróma, potwierdzić molekularne podłoże choroby u wszystkich pacjentów oraz członków ich rodzin w oparciu o bezpośrednie sekwencjonowanie genu *ALMS1* oraz sekwencjonowanie eksonowe, jak również zaproponować korelacje genotypowo-fenotypowe u pacjentów z zespołem Alstróma w populacji polskiej.
- Epidemiologiczna ocena częstości występowania poszczególnych typów cukrzycy u dzieci i młodzieży w populacji polskiej. Badanie wykazało min, iż cukrzyce uwarunkowane monogenowo występują w populacji pediatrycznej znacznie częściej niż cukrzyca typu 2 czy cukrzyca w przebiegu mukowiscydozy, a najczęstszym rodzajem cukrzycy monogenowej jest cukrzyca związana z mutacjami w genie glukokinazy.
- Charakterystyka kliniczna i genetyczna pacjentów z cukrzycą związaną z mutacjami w genie glukokinazy.
- Współtworzenie algorytmów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w różnych typach cukrzycy monogenowych, w tym w zespołach cukrzycy monogenowej.
- Poszukiwanie wczesnych markerów przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1, ze szczególnym uwzględnieniem nefropatii cukrzycowej.
- Inne wątki prowadzonych badań naukowych dotyczą m. in. insulinooporności tkanek obwodowych w patogenezie cukrzycy typu 1, podłoże genetyczne zjawiska insulinooporności (związek polimorfizmu genu *IRS1* z zapotrzebowaniem na insulinę u dzieci z cukrzycą typu 1), związek pomiędzy polimorfizmem genu *PPARγ2* a resztkową insulinosekrecją oraz wzrostem BMI w cukrzycy typu 1 u dzieci. Dr Zmysłowska brała również udział w badaniach nad etiologią zakażeń układu moczowego u dzieci i profilaktyki ZUM u dzieci, a także nad genetycznymi czynnikami rozwoju podatności na ostre białaczki wieku dziecięcego.

Udział w projektach badawczych finansowanych ze środków budżetowych na naukę

Dr n. med. Agnieszka Zmysłowska kierowała dwoma projektami badawczymi krajowymi:

Granty krajowe:

1. „Ogólnopolski rejestr zespołów cukrzycy monogenowej wieku rozwojowego”
2. „Zdefiniowanie podłoża molekularnego zespołu Wolframa - postępowanie diagnostyczne oraz próba działania interwencyjnego”

Była również wykonawcą trzech projektów finansowanych ze środków budżetowych na naukę:

1. Projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji pt.:
Remisja kliniczna w cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży: uwarunkowania immunologiczne, genetyczne i metaboliczne”
2. Projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji pt.:
„Wpływ genetycznej i fenotypowej zmienności mediatorów metabolizmu tkanki tłuszczowej na resztkową insulinosekrecję w cukrzycy typu 1”
3. Projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt.: „Genetycznie uwarunkowany transport wolnych kwasów tłuszczowych w komórce beta a resztkowa insulinosekrecja w cukrzycy typu 1”

Ponadto brała udział w projekcie TEAM finansowanym przez FNP „Polish Registry for Pediatric and Adolescent Diabetes - nationwide genetic screening for monogenic diabetes”

Granty międzynarodowe:

Dr Agnieszka Zmysłowska pełniła funkcję konsultanta klinicznego na Polskę w Projekcie Komisji Europejskiej „Rejestr Euro-WABB: Europejski Rejestr rzadkich zespołów cukrzycy monogenowych”, koordynowanym przez prof. dr hab. n. med. Wojciecha Młynarskiego.

Nagrody i wyróżnienia

Dr Agnieszka Zmysłowska była wielokrotnie nagradzana za swoją działalność naukową w tym trzykrotnie nagrodami naukowymi Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi:

- | | |
|------|---|
| 1997 | I nagroda na Ogólnopolskiej Konferencji STN AM w Łodzi za pracę „Charakterystyka genetyczna dzieci chorych na cukrzycę insulinozależną” |
| 1999 | Wyróżnienie przyznane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne za pracę: "Częstość występowania przeciwciał ICA u dorosłych chorych na cukrzycę" |

- 2004 Nagroda na IX Konferencji Sekcji Diabetologii Pediatrycznej PTD, Kazimierz Dolny za prezentację pt: "Dynamika zmian stężenia adiponektyny u dzieci chorych na cukrzycę typu 1"
- 2004 Nagroda Naukowa indywidualna II st. J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w 2003 roku
- 2005 Nagroda Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego za cykl publikacji w latach 2002-2005
- 2012 Nagroda Naukowa I st. J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w 2011 roku
- 2013 Nagroda Naukowa I st. J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w 2012 roku
- 2015 Łódzkie EUREKA - nagroda za wybitne osiągnięcia naukowe w 2014 roku

Ocena pracy habilitacyjnej

Przedmiotem osiągnięcia naukowego pt. „Zespół Wolframa w populacji polskiej – identyfikacja podłoża genetycznego, charakterystyka kliniczna pacjentów oraz zdefiniowanie markerów progresji choroby” jest cykl sześciu publikacji z lat 2011-2015, których dr Agnieszka Zmysłowska jest pierwszą autorką. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) tych publikacji wynosi 21,919. Należy zwrócić uwagę, że w dwóch z tych publikacji dr Zmysłowska wskazała również drugiego badacza będącego równorzędnym autorem pracy. Badania zostały poświęcone rzadkiemu monogenowemu zespołowi neurodegeneracyjnemu o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym, którego osiowym elementem jest cukrzyca rozpoczynająca się w wieku dziecięcym. Do cukrzycy dołączają się postępujący zanik nerwów wzrokowych prowadzące do ślepoty, postępujące aż do głuchoty zaburzenia słuchu, zaburzenia neurologiczne, psychiatryczne, nefrologiczne i kardiologiczne. Zespół Wolframa występuje wg Orphanet z częstością 1-9 / 1 000 000 należy więc do grupy chorób ultraradkich. Z tego względu liczebność grup będących przedmiotem wszystkich publikacji stanowiących przedmiot osiągnięcia naukowego nie budzi moich zastrzeżeń.

Punktem wyjścia do badań stanowiących osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Zmysłowskiej stanowiła identyfikacja pięciu nowych mutacji genu *WFS1* i próba oceny korelacji genotypowo-fenotypowej w grupie dziewięciorga polskich pacjentów z zespołem Wolframa (Clin Endocrinol (Oxf), 2011). Rekrutacja prowadzona była w całej Polsce. Kryterium

włączenia do badania było występowania minimum dwóch objawów wskazujących na prawdopodobieństwo zespołu Wolframa, tj. cukrzycy i zaniku nerwów wzrokowych. Stwierdzono tendencję do późniejszego występowania cukrzycy oraz zaniku nerwów wzrokowych u heterozygot złożonych w porównaniu do pacjentów będących homozygotami. Różnica ta wynosiła średnio ponad rok w odniesieniu do cukrzycy. Badanie pozwoliło na identyfikację nosicieli mutacji i objęcie ich opieką specjalistyczną.

Kolejna publikacja poświęcona jest ocenie częstości występowania cukrzycy w zespole Wolframa u dzieci wśród innych rodzajów cukrzycy. Badanie było oparte o dane zgromadzone w rejestrach: Rejestrze Rzadkich Zespołów Cukrzycy Monogenowej Euro-WABB dla Polski oraz Rejestrze PolPeDiab dla innych typów cukrzycy. W tym badaniu liczba potwierdzonych genetycznie pacjentów z zespołem Wolframa wynosiła 13. Częstość zespołu Wolframa oszacowano na 0,12% wśród dzieci z cukrzycą w Polsce (Endokrynol Pol., 2014).

Badania dr Zmysłowskiej wykazały, że opóźnienie rozpoznania zespołu Wolframa u dzieci z cukrzycą jest dość znaczne. Średni wiek zachorowania na cukrzycę w tej grupie wynosił 5 lat, zanik nerwów wzrokowych rozpoznawano średnio 4 lata później. U niektórych pacjentów objawy zaniku nerwów wzrokowych traktowane były początkowo jako szybka progresja retinopatii cukrzycowej. Badania genetyczne wykonywano średnio 7 lat po klinicznym rozpoznaniu współwystępowania cukrzycy i zaniku nerwów wzrokowych (Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014).

Dr Agnieszka Zmysłowska badała również zmienność glikemii w zespole Wolframa w porównaniu do tego parametru u pacjentów z cukrzycą typu 1. W tym celu zastosowała ciągle monitorowanie glikemii (CGM). Wyniki uzyskane u pacjentów z zespołem Wolframa porównała z zapisami CGM u pacjentów z cukrzycą typu 1. U pacjentów z zespołem Wolframa stwierdziła niższe parametry zmienności glikemii takie jak: %CV, CONGA4h i CONGA6h, w porównaniu do pacjentów z typem 1 cukrzycy. Pacjenci z zespołem Wolframa mieli tendencję do niższego odsetka hipoglikemii niż pacjenci z cukrzycą typu 1. Ponadto wykazano, że zachowana insulinosekrecja była wyższa u pacjentów z cukrzycą w przebiegu zespołu Wolframa niż w cukrzycy typu 1 (Acta Diabetol, w druku).

Następnym etapem badań było poszukiwanie nowych markerów progresji choroby.

Analizowano wzorzec zmian w badaniu metodą MR głowy oraz badaniu PET-CT OUN z użyciem (¹⁸F) fluorodeoksyglukozy (FDG), oceniając standardową wartość gromadzenia (SUV) u pacjentów z zespołem Wolframa w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano podobieństwa wzorca wychwytu glukozy w PET-CT u pacjentów z zespołem Wolframa oraz

ich różnice w porównaniu do dzieci zdrowych. Niższe wartości SUV dla pacjentów z zespołem Wolframa w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano gł. w płacie potyliczym, ciemieniowym, skroniowym, obręczy mózgu oraz mózdzku. Badanie PET-CT pozwoliło na stwierdzenie, że regionalne różnice w metabolizmie glukozy w OUN mogą wyprzedzać zmiany stwierdzone w MR (PLoS One, 2014). Dopełnieniem cyklu publikacji jest ocena siatkówki optycznej koherentnej tomografii komputerowej (OCT) w grupie pacjentów z zespołem Wolframa, w porównaniu do dzieci z cukrzycą typu 1, dzieci zdrowych, zdrowych dorosłych nosicieli mutacji *WFS1* oraz zdrowych dorosłych). W badaniu OCT średnia grubość siatkówki była znamienne niższa u pacjentów z zespołem Wolframa w porównaniu zarówno do dzieci z cukrzycą typu 1 ($p=0,0003$), jak i do grupy kontrolnej ($p=0,0001$). Nie stwierdzono różnic w średniej grubości siatkówki pomiędzy pacjentami z cukrzycą typu 1 a grupą kontrolną. Grubość siatkówki pacjentów z zespołem Wolframa wykazywała ujemną korelację z wiekiem w momencie badania ($r = -0,77$, $p=0,009$), jak i z czasem trwania cukrzycy ($r=-0,90$, $p<0,001$). Wykazano, iż ścięczenie siatkówki może być markerem progresji choroby u pacjentów z zespołem Wolframa (Diabetes Care, 2015). Warto podkreślić nowatorski charakter badań. Wprowadzenie diagnostyki genetycznej zespołu Wolframa, identyfikacja nosicieli mutacji *WFS1*, pozwala na wczesne prowadzenie opieki wielospecjalistycznej oraz poradnictwa genetycznego. Oryginalne dokonanie naukowe dr Agnieszki Zmysłowskiej stanowi zdefiniowanie markerów progresji zespołu Wolframa w oparciu o badania neuroobrazowe (PET i MR) oraz badanie metodą OCT.

Wnioski końcowe

Rozprawa habilitacyjna dr n. medycznych Agnieszki Zmysłowskiej pt. „Zespół Wolframa w populacji polskiej – identyfikacja podłoża genetycznego, charakterystyka kliniczna pacjentów oraz zdefiniowanie markerów progresji choroby” stanowi ciekawe oryginalne opracowanie naukowe. Dorobek dr n. medycznych Agnieszki Zmysłowskiej ma zbiorczy współczynnik oddziaływania (impact factor) 36,589, w tym IF z prac, których jest pierwszą autorką to 18,24. Osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Zmysłowskiej spełnia kryteria określone w art. 16 Ustawy o stopniach i tytułach naukowych z dn. 14.03.2003 r (Dz.U. Nr 65 poz. 595 z późn. zmianami). Biorąc powyższe pod uwagę, wnioskuję o dopuszczenie dr n. medycznych Agnieszki Zmysłowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

A. Korkosz-Pruśko

Warszawa, 18 grudnia 2015