INSTYTUT „POMNIK – CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"
ZAKŁAD GENETYKI MEDYCZNEJ
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20
Tel. 22 815 74 50, Fax: 22 815 74 57, e-mail: genetyka@IPCZD.PL

RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

"Zespół Wolframa w populacji polskiej – identyfikacja podłoża genetycznego, charakterystyka kliniczna pacjentów oraz zdefiniowanie markerów progresji choroby"

oraz

OCENA AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ HABILITANTKI

dr n. med. Agnieszki Zmysłowskiej

Centralna Komisja d/s Stopni i Tytułów powierzyła mi rolę recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym Pani dr n. med. Agnieszki Zmysłowskiej, adiunkta w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Instytutu Pediatrii Uniwersytetu w Łodzi w związku z Jej staraniami o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

Otrzymałam komplet dokumentów, na który składają się:

- Poświadczona przez UM kopia dyplomu nadania stopnia naukowego doktora nauk medycznych.
- Autoreferat z opisem dorobku i osiągnięć naukowych określonych w art. 16 ust. 2 Ustawy z dn. 14.03.2003r., w języku polskim i angielskim.
- Wykaz opublikowanych prac naukowych wraz z informacją o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (w języku polskim)
- Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe w rozumieniu w art. 16 ust. 2 ustawy z dn. 14.03.2003r.
- Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład Wnioskodawczyni w powstanie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.
- Analiza bibliometryczna publikacji przygotowana przez Bibliotekę Główną UM w Łodzi.
- Dane teleadresowe Wnioskodawczyni.
- Kopia wniosku i załączników na 2 płytach CD.

Przebieg pracy zawodowej / informacje o Kandydatce

Pani dr n. med. Agnieszka Zmysłowska ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny) w roku 1998 uzyskując dyplom lekarza medycyny.

W latach 1999-2003 odbywała studia doktoranckie w Klinice Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii; stopień doktora nauk medycznych uzyskała 6 maja 2003 roku.

W latach 2004-2008 pracowała w Klinice Chorób Dzieci IP UM w Łodzi, a od roku 2008 do chwili obecnej pracuje w od Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Instytutu Pediatrii UM w Łodzi. W trakcie pracy w obu klinikach uzyskała dyplom specjalisty w dziedzinie pediatrii (2005) oraz diabetologii (2010); aktualnie jest w trakcie specjalizacji w dziedzinie genetyki klinicznej.

1. **Ocena cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe** (zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dn. 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki – Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Tytuł cyklu tematycznego prac: ***"Zespół Wolframa w populacji polskiej – identyfikacja podłoża genetycznego, charakterystyka kliniczna pacjentów oraz zdefiniowanie markerów progresji choroby".***

Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe Autorki składa się z **6 publikacji**, które ukazały się w recenzowanych czasopismach zagranicznych w latach 2013-2015 **z łącznym IF=21,919** (IF sześciu prac od 1,208 do 6,570) oraz łączną **punktacją MNiSW=170**. Habilitantka jest pierwszą autorką wszystkich sześciu publikacji (w tym dwóch jako jedna z dwóch równorzędnych pierwszych współautorów); swój udział oszacowała na 70% (1x), 60% (1x), 55% (2x) i 35% (2x).

Autorka praktycznie od początku swojej kariery naukowej prowadzi badania kliniczne i naukowe związane z cukrzycą. W ostatnich latach skupiła się na rzadkich zespołach chorobowych, w których cukrzyca stanowi jeden z wiodących objawów. Na tym polu ma już duże osiągnięcia. Sześć publikacji stanowi spójny cykl habilitacyjny poświęcony ultra-rzadkiej chorobie, zespołowi Wolframa (WFS; od ang. *Wolfram syndrome*). Prowadzenie badań nad tym zespołem, w tym także rozpoczęcie długofalowych obserwacji klinicznych w celu opracowania standardów diagnostyczno-terapeutycznych, stało się mozliwe dzięki szybkiemu wdrożeniu nowych technik badań molekularnych umożliwiających identyfikację zmian genomowych odpowiedzialnych za etiopatogenezę WFS w macierzystym ośrodku Habilitantki. Dziś już wiemy, że zespół Wolframa to jednostka heterogenna klinicznie i genetycznie. Znanych jest obecnie kilka jej postaci: dwie dziedziczące się w sposób autosomalny recesywny, WFS1 i WFS2 (OMIM #222300 i #604928), które są uwarunkowane mutacjami na obu allelach dwóch różnych genów, odpowiednio, *WFS1* i *CISD2*, jedna dziedzicząca się w sposób autosomalny dominujący, której przyczyną jest nosicielstwo mutacji w jednym a*llelu* genu *WFS1*, *Wolfram-like syndrome* (WFSL, OMIM #614296) oraz jedna uwarunkowana zmianami w genomie mitochondrialnym (OMIM #598500).

Zaczynając pracę nad zespołem Wolframa Habilitantka, we współpracy z innymi ośrodkami w kraju, przeprowadziła rekrutację pacjentów wytypowanych na podstawie objawów klinicznych. Sekwencjonowanie genu *WFS1* umożliwiło ustalenie mutacji sprawczych u 9 pacjentów, jak również identyfikację nosicieli mutacji w tym genie u 17 z 22 krewnych I stopnia. Było to pionierskie badanie na terenie Polski, którego wyniki zostały opublikowane w *Clin Endocrinol* (Oxf), 2011 (**praca #1, IF=3,168; MNiSW=30**).

Znaczenie uzyskanych wyników:

Jakkolwiek grupa chorych z klinicznym rozpoznaniem zespołu Wolframa, zweryfikowanym pozytywnie identyfikacją mutacji w genie *WFS1* nie wydaje się duża, łącznie 9 pacjentów z 7 rodzin, ale na podstawie przeprowadzonej analizy korelacji genotyp-fenotyp możliwe było wykazanie, że u nosicieli mutacji w układzie homozygotycznym (6 pacjentów) cukrzyca oraz zanik nerwów wzrokowych ujawniały się w nieco młodszym wieku niż u nosicieli dwóch różnych mutacji, czyli tzw. złożonych heterozygot (3 pacjentów).

Stworzenie warsztatu badawczego na potrzeby tego projektu pozwoliło na wdrożenie zwalidowanych metod do diagnostyki kolejnych pacjentów i utworzenie Ogólnopolskiego Rejestru pacjentów z zespołem Wolframa, co w przypadku tak rzadkich chorób ma nieocenione znaczenie. Ponadto, w ramach współpracy naukowej z kilkoma ośrodkami zagranicznymi możliwe było zaoferowanie badań w innych populacjach i identyfikacja kolejnych pacjentów z tym zespołem.

W pracy #2, opublikowanej w roku 2014 w *Endokrynol Pol* (**IF=1.208, MNiSW=15**) podsumowane zostały wyniki analizy częstości występowania zespołu Wolframa w polskiej populacji pediatrycznej dzieci z cukrzycą. Praca na charakter epidemiologiczny. W analizie wykorzystano dane pochodzące z Rejestru EURO-WABB dla Polski i Rejestru PolPeDiab.

Znaczenie uzyskanych wyników:

Autorom udało się oszacować częstość występowania zespołu Wolframa w polskiej populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą (0 do 18 lat) na 0,12%, tj. 1:860, czyli na nieco niższym poziomie niż innych populacjach europejskich. Jednocześnie ustalono, że WFS występuje w tej populacji od 26 do 35 razy rzadziej niż pozostałe typy cukrzycy monogenowej (cukrzyca noworodków i MODY).

Praca #3, opublikowana w *Exp Clin Endocrinol Diabetes* w roku 2014 (**IF=1.760**; **MNiSW=15**), powstała na podstawie retrospektywnej analizy przebiegu klinicznego choroby u 13 polskich pacjentów z zespołem Wolframa zweryfikowanym molekularnym badaniem genetycznym. Autorzy mieli na celu ustalenie przyczyn opóźnionej diagnozy WFS w wyniku wstępnego, błędnego rozpoznania u nich cukrzycy typu I. Uwaga została skierowana na analizę kluczowych objawów różnicujących, takich jak: wiek zachorowania na cukrzycę, wykładniki kontroli metabolicznego wyrównania cukrzycy, wiek rozpoznania zaniku nerwów wzrokowych.

Znaczenie uzyskanych wyników:

Habilitantka stwierdziła, wspólnie w innymi współbadaczami, że w szczególności objaw wczesnego pojawienia się zaburzeń widzenia w przypadku zadowalającego wyrównania metabolicznego cukrzycy nie było prawidłowo interpretowane, mimo wyników badań elektrofizjologicznych potwierdzających atrofię nerwów wzrokowych.

Autorzy publikacji zaproponowali schemat postępowania diagnostycznego, z uwzględnieniem wczesnej elektrofizjologicznej oceny okulistycznej oraz rozważenia molekularnej analizy genu *WFS1* celem jak najwcześniejszego ustalenia prawidłowego rozpoznania i objęcia pacjenta opieką wielospecjalistyczną.

W pracy #4, która ukazała się w grudniowym numerze *Acta Diabetol* (2015; **IF=3.679, MNiSW=25**), Habilitantka zaprezentowała wyniki badań oceny wahań stężenia glikemii przy użyciu metody ciągłego monitorowania (CGM; *continuous glucose monitoring system*) u 7 chorych z WFS w odniesieniu do grupy 21 pacjentów cukrzycą typu I.

Znaczenie uzyskanych wyników:

Ważną konkluzją z przeprowadzonych badań było stwierdzenie, że u pacjentów z WFS występują mniejsze wahania glikemii w porównaniu z chorymi z cukrzycą typu I, prawdopodobnie w wyniku zachowania u nich wyższego poziomu wydzielania insuliny.

W pracy #5, opublikowanej w roku 2014 w *PLoS One* (**IF=3.534; MNiSW=40**), przedstawione zostały wyniki poszukiwań potencjalnych biomarkerów progresji choroby neurodegenracyjnej w zespole Wolframa. U siedmiu pacjentów z WFS potwierdzonym identyfikacją mutacji w genie WFS1 wykonano badania obrazowe, NMR oraz badanie PET-CT ośrodkowego układu nerwowego z użyciem odpowiedniego znacznika i porównano z wynikami takich samych badań u 20 zdrowych dzieci.

Znaczenie uzyskanych wyników:

Przeprowadzone badania obrazowe mózgu wykazały u wszystkich pacjentów z WFS niższy, w porównaniu do zdrowych dzieci, wychwyt glukozy (PET-CT) w niektórych obszarach mózgu takich jak: płat potyliczny, skroniowy, obręcz mózgu oraz móżdżek.

Zmiany stwierdzane w PET-CT wyprzedzały zmiany obserwowane w NMR i objawy neurologiczne, co przemawia za przydatnością zastosowania tej metody do monitorowania progresji choroby neurodegeneracyjnej w zespole WFS.

W pracy #6, która ukazała się w *Diabetes Care* w roku 2015 (**IF=8.570**; **MNiSW=45**) Autorzy, poszukując kolejnych biomarkerów progresji choroby, badali przydatność wykorzystania optycznej koherentnej tomografii komputerowej (OCT) do oceny narządu wzroku u chorych z WFS (m.in. dokonując pomiaru całkowitej grubość i symetrii nn. wzrokowych, średniej grubości siatkówki, całkowitej objętości siatkówki).

Znaczenie uzyskanych wyników:

Wykazano, że średnia grubość siatkówki u chorych z WFS była istotnie niższa niż u pacjentów z cukrzycą typu I oraz w grupie kontrolnej, a ponadto korelowała ujemnie z wiekiem pacjenta i czasem leczenia cukrzycy.

Pomiar ścieńczenia siatkówki w nieinwazyjnym, bezkontaktowym badaniu OCT okazał się być przydatnym markerem oceny progresji WFS.

2.0 Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (publikacje, udział w projektach badawczych, referaty, staże i szkolenia, nagrody)

2.1 Analiza dorobku naukowego (w szczególności nie wchodzącego w skład ww. opisanego osiągnięcia naukowego)

Podana w analizie bibliometrycznej, przygotowanej przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, łączna **punktacja całego dorobku, włącznie z pracami stanowiącymi podstawę osiągnięcia naukowego** wynosi: **IF 36.589**; **MNiSW 437**; **liczba cytowań i indeks Hirscha**, wg dwóch źródeł: **wg ISI Web of Science: 33 cytowania, indeks Hirsha=3;** wg SCOPUS: 76 cytowań, indeks Hirsha=5. W analizie bibliometrycznej oraz w Autoreferacie ujęto 30 prac oryginalnych, pomijając pracę, która była już w druku (*Acta Diabetol*, doi: 10.1007/s00592-015-0757-5. Epub 2015 Apr 29), natomiast w 'Wykazie opublikowanych prac' na liście znajduje się 31 publikacji oryginalnych. Zwracam uwagę, że ww. praca została zaliczona do punktacji jako osiągnięcie naukowe, co jest właściwe, natomiast pominięta w całości dorobku naukowego, który został w wyniku tego zaniżony. **Wg moich wyliczeń łączna punktacja całego dorobku powinna obejmować 31 oryginalnych prac pełnotekstowych, dwa opisy przypadków, 4 prace poglądowe i 1 monografię, co daje: IF=40.268** (36.589+3.679); **MNiSW=462** (437+25).

Dorobek przed obroną pracy doktorskiej (do roku 2010) obejmuje 3 publikacje z punktacją MNiSW=4.

Oprócz cyklu 6 oryginalnych publikacji wybranych jako osiągnięcie naukowe, będących podstawą wszczęcia przewodu habilitacyjnego (IF=21.919; punktacja MNiSW=170), dr n. med. Agnieszka Zmysłowska ma swoim dorobku także 25 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, w tym 4 opublikowane w czasopismach z IF oraz 21 w czasopismach bez IF, dwa opisy przypadków – po jednym z i bez IF, oraz 4 prace poglądowe (bez IF) i jedną monografię.

Sumaryczny współczynnik dla prac opublikowanych, bez uwzględniania 6 publikacji wybranych jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego (na dzień 27.04.2015 r.) wynosi: **IF=18.349** (14.67); **KBN/MNiSW=292** (267).

Ta część dorobku Habilitantki również jest znacząca, jakkolwiek większość prac została opublikowana w czasopismach bez punktacji IF. Jednak kilka prac opublikowanych w bardzo dobrych, recenzowanych czasopismach dało wysoki wskaźnik IF (17.141). Publikacje dotyczyły także innych obszarów badań naukowych.

Główną dziedziną, która interesowała Habilitantkę od początku jej drogi naukowej była diabetologia dziecięca.

W publikacjach dotyczących cukrzycy typu I u pacjentów pediatrycznych poruszane były ważne problemy związane z tą chorobą, takie jak: (1) ocena nasilenia reakcji immunologicznej na leczenie różnymi preparatami insuliny, (2) wyznaczenie wartości progowej stężenia peptydu C w celu przewidywania częściowej remisji klinicznej w pierwszym roku trwania choroby, (3) poszukiwanie wczesnych markerów przewlekłych powikłań cukrzycy typu I, (4) ocena insulinooporności tkanek obwodowych, jej korelacji ze stężeniem adiponektyny oraz związku między stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych i peptydu C, (5) analiza czynników genetycznych, tj. związku polimorfizmu genu PPARγ2 z insulinoopornością i resztkowym wydzielaniem insuliny.

Kolejnym obszarem były badania dotyczące różnych częstości występowania różnych zespołów cukrzycy monogenowej ujawniających się w wieku rozwojowym (*Diabetologia*), charakterystyka kliniczna i genotypowo-fenotypowa chorych z zespołem Alstrőma (*Clin Genet*) oraz chorych z cukrzycą uwarunkowaną mutacjami w genie glukokinazy (*Clin Genet*), ocena skuteczności skriningu wykrywania cukrzycy i jego wpływu na istotną poprawę rekrutacji pacjentów do badań genetycznych (*Clin Genet*).

Kilka prac poświęconych było badaniom w dziedzinie nefrologii i onkohematologii dziecięcej, które zostały opublikowane w polskich czasopismach (*Pol Merk Lek, Przegl Pediatr, Med Wieku Rozw, Acta Haematologica Polonica*).

2.2 Wskaźniki dokonań naukowych

a) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w projektach

Habilitantka uczestniczyła w realizacji sześciu projektów badawczych jako:
Kierownik dwóch projektów finansowanych przez MNiSW (2008-2010 oraz 2011-2014).
Wykonawca dwóch projektów finansowanych przez MNiSW (2002-2005 oraz 2004-2006).
Główny wykonawca / wykonawca dwóch projektów finansowanych przez MNiI (2002-2005).
Współwykonawca projektu własnego UM w Łodzi.

b) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową

Habilitantka ma w swoim dorobku liczne nagrody, takie jak:
I nagroda na Ogólnopolskiej Konferencji STN AM w Łodzi (1997).
Nagrody i wyróżnienia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego za publikacje (1999, 2005).
3-krotnie Nagroda Naukowa J.M. Rektora UM w Łodzi za osiągnięcia naukowe (2004, 2012 i 2013).
Łódzkie EUREKA (2015) – nagroda za wybitne osiągnięcia naukowe w 2014 roku.

2.3 Referaty wygłoszone na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

Brak informacji.

3.0 Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta

1) Uczestnictwo w programach europejskich i innych międzynarodowych lub krajowych:
Konsultant kliniczny na Polskę w projekcie Komisji Europejskiej „Rejestr Euro-WABB: Europejski Rejestr rzadkich zespołów cukrzyc monogenowych" (2010-2014).
2) Aktywny udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych, kursach i szkoleniach:
Habilitantka jest autorką lub współautorką 15 komunikatów zjazdowych przed doktoratem, w tym 5 na konferencjach zagranicznych i 10 krajowych.
Dorobek w tym zakresie działalności naukowej po doktoracie to 79 komunikatów zjazdowych, w tym 20 (?) na konferencjach zagranicznych, pozostałe na krajowych.
Brak informacji o prezentacjach ustnych na konferencjach zagranicznych lub krajowych.
Habilitantka ukończyła liczne kursy szkoleniowe, w tym: trzy dotyczące cukrzycy (ISPAD i CEED), sześć kursów w ramach programu specjalizacji w dziedzinie genetyki klinicznej oraz Kurs Biologii Molekularnej.
3) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych:
Udział w organizacji X Konferencji Cukrzycy typu I (12-16.10.2006).
4) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych: brak informacji.

5) Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych (innymi niż ww.): brak informacji.

6) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism: brak informacji.

7) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych:
- Członek Europejskiego Towarzystwa badań nad Cukrzycą (ESAD) oraz Międzynarodowego Towarzystwa Diabetologicznego Dzieci i Młodzieży (ISPAD).
- Członek Polskich Towarzystw: Pediatrycznego, Diabetologicznego, Endokrynologii Dziecięcej oraz Genetyki Człowieka.

8) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki
- Prowadzenie wykładów, seminariów i ćwiczeń z zakresu pediatrii i diabetologii dziecięcej dla studentów V i VI roku Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi.
- Prowadzenie seminariów i ćwiczeń w języku angielskim z zakresu pediatrii (onkohematologia, diabetologia, nefrologia dziecięca) dla studentów Oddziału Studiów w Języku Angielskim UM w Łodzi.
- Przygotowywanie pytań testowych na egzamin dyplomowy oraz prowadzenie części praktycznej egzaminu dyplomowego z pediatrii dla studentów Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi.
- Udział w projekcie „Operacja Sukces – unikatowy model kształcenia na kierunku lekarskim" realizowanym w UM w Łodzi.
- Kierownik specjalizacji kliku lekarzy w zakresie diabetologii.
- Wykładowca na kursach specjalizacyjnych CMKP w zakresie diabetologii.
- Autorstwo zadań testowych z zakresu pediatrii i diabetologii dla Centrum Egzaminów Medycznych.

9) Opieka nad młodą kadrą naukową
- W ramach pracy w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii UM w Łodzi sprawuje opiekę nad studentami Koła Pediatrycznego.

10) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego: brak informacji.

11) Staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich: brak informacji.

12) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych: brak informacji.

13) Recenzowanie projektów międzynarodowych lub krajowych: brak informacji.

14) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych
Recenzent w czasopiśmie krajowym „Diabetologia Kliniczna" (oficjalne pismo PTD).

15) Inne osiągnięcia.

PODSUMOWANIE

I. Podsumowanie oceny poszczególnych obszarów działalności

Analiza naukowej, zawodowej oraz organizacyjnej działalności Pani dr n. med. Agnieszki Zmysłowskiej daje postawę do stwierdzenia, że rozwój jej kariery zawodowej i naukowej przebiega harmonijnie.

Zainteresowania naukowe Habilitantki ujawniły się już w czasie studiów, czego dowodem jest przyznanie jej w roku 1997 I nagrody na Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Towarzystw Naukowych w Łodzi.

Cykl sześciu prac stanowiących osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Zmysłowskiej, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy **spełnia kryteria „jednolitej tematycznie monografii"** zgodnie z definicją zawartą w Art. 17 ust. 2 ustawy. Przedstawione w tym cyklu publikacje – o łącznym wskaźniku **IF=21,919** oraz punktacji **MNiSW=170** dotyczą wielokierunkowych badań podłoża genetycznego, korelacji genotypowo-fenotypowej oraz optymalizacji wskaźników diagnostyczno-predykcyjnych do oceny przebiegu ultra-rzadkiej choroby, zespołu Wolframa należącego do spektrum monogenowych postaci cukrzycy. Badania prowadzone przez Habilitantkę miały w wielu wymiarach walor pionierski, nie tylko na gruncie polskim, o czym świadczą publikacje w czasopismach o wysokim wskaźniku IF. Niewątpliwie dr n. med. Agnieszka Zmysłowska osiągnęła status niekwestionowanego eksperta w zakresie znajomości rzadkich zespołów, w których cukrzyca stanowi jeden z wiodących objawów.

Zarówno w/w osiągnięcie naukowe Habilitantki, jak i inne prace, których jest autorką lub współautorką składają się na **sumaryczny wskaźnik IF całego dorobku** wynoszący **40,268** (36.589) oraz **punktację KBN/MNiSW=462** (437) i stanowią znaczący wkład Autorki zarówno w rozwój badań genetycznych nad cukrzycą oraz rzadkimi zespołami z nią związanymi, nad częstością ich występowania w populacji polskiej jak i w poprawę dostępu do poradnictwa genetycznego. Warto także zwrócić uwagę, że dr n. med. Agnieszka Zmysłowska cały czas konsekwentnie działa i myśli jak lekarz, podejmując także zadania badawcze, które mają przynieść praktyczne korzyści dla pacjenta. Mam na myśli opracowanie algorytmów diagnostycznych oraz poszukiwanie wczesnych markerów powikłań cukrzycy, czy badania nad przydatnością nowoczesnych metod obrazowania narządów do monitorowania progresji zmian neurodegeneracyjnych w zespole Wolframa.

Jedynym mankamentem zajmowania się badaniami tak niezwykle rzadkich, niszowych zespołów jest problem z osiągnięciem wysokich wskaźników cytowań i indeksu H. Z tego też powodu zapewne przedstawione zostały dwa źródła takich ocen: Web of Science i SCOPUS. W obu wskaźnik cytowań wynosił odpowiednio 33 i 76, a indeks H odpowiednio 3 i 5.

W mojej opinii **Habilitantka wykazuje się dużą aktywnością naukową i dydaktyczną oraz samodzielnością w planowaniu tematów badawczych i ich realizacji**. Potwierdza to dorobek w postaci publikacji, udział w licznych konferencjach międzynarodowych i krajowych, kierowanie i udział w różnych projektach badawczych oraz wieloletnie doświadczenie w kształceniu młodych lekarzy.

II. Wniosek końcowy

Uwzględniając zarówno wartość poznawczą, jak i aplikacyjną cyklu prac przedstawionego jako osiągnięcie naukowe oraz ocenę całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego stwierdzam, że **dr n. med. Agnieszka Zmysłowska spełnia kryteria** wynikające z art. 16 ust 2 Ustawy z dn. 14 marca 2003 roku z późn. zm. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki **stanowiące podstawę postępowania o nadaniu stopnia naukowego doktora habilitowanego**.

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi **z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Zmysłowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego** zgodnie z ustawą o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw oraz z rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dn. 1.09.2011 w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

K. Chrzanowska

Prof. dr hab. n. med. Krystyna H. Chrzanowska
Zakład Genetyki Medycznej IPCZD

Warszawa, 21.12.2016 r.