

93-232 Łódź	tel.: 042 2723633	NIP: 982-03-52-085	Zaopatrzenie
ul. Lodowa 106	fax.: 042 2723630	REGON:	tel.: 042 2723600

Łódź, dn. 9.12.2022r.

dr hab. Anna Brzostek
Pracownia Genetyki i Fizjologii Mycobacterium
Instytutu Biologii Medycznej PAN, w Łodzi

**Ocena osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej
Pani dr Agnieszki Ludwig-Słomczyńskiej ubiegającej się o nadanie
stopnia doktora habilitowanego**

Pani doktor **Agnieszka Ludwig-Słomczyńska** ukończyła studia w roku 2003 na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Pracę doktorską, wykonaną pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Jolanty Kupryjańczyk, obroniła z wyróżnieniem w 2008 roku w Centrum Onkologii, Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Następnie odbyła staż podoktorski w ramach stypendium Marie Curie Fellowship FP7 w Royal College of Surgeons w Dublinie, Irlandia. Po powrocie ze stażu ukończyła studia podyplomowe dla tłumaczy tekstów specjalistycznych w języku angielskim na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie. Odtąd swoją karierę naukową związała z Uniwersytetem Jagiellońskim, Collegium Medicum, będąc zatrudnioną na etacie adiunkta najpierw w Katedrze Chorób Metabolicznych, a następnie od roku 2015 do chwili obecnej w Ośrodku Genomiki Medycznej OMICRON. Poza stażem podoktorskim pani dr A. Ludwig-Słomczyńska odbyła w latach 2013-2014 pięć krótkoterminowych staży w ośrodkach zagranicznych w Kanadzie, Francji, Niemczech i Czechach. Kandydatka jest autorką lub współautorką 31 artykułów, w tym 28 po uzyskaniu stopnia doktora, a ich sumaryczny IF wynosi 111,022, liczba cytowań bez autocytowań równa jest 494, a indeks H=14.

1. Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Ludwig-Słomczyńskiej obejmuje cykl trzech prac eksperymentalnych o łącznym IF wynoszącym 11,441 i liczbie punktów MNiSW równej 215 oraz jednej pracy przeglądowej o współczynniku IF 5,002 i liczbie punktów MNiSW równej 100. W trzech pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitantka jest pierwszym lub równorzędnym autorem, a w pracy przeglądowej również autorem

korespondencyjnym, natomiast we wszystkich pracach miała znaczący udział (40-80 %) w ich powstawaniu, który polegał na tworzeniu koncepcji badań, nadzorowaniu i wykonywaniu doświadczeń, koordynowaniu prac dotyczących gromadzenia danych bioinformatycznych i analiz statystycznych, a także interpretacji wyników i przygotowywaniu manuskryptów do druku. Zatem samodzielność w pracy badawczej Pani dr A. Ludwig-Słomczyńskiej nie budzi wątpliwości. Osiągnięcie naukowe Habilitantki dotyczy badań nad cukrzycą zarówno typu 1 (T1DM), typu 2 (T2DM) i cukrzycą ciążową (GDM) oraz otyłością, które należą do grupy chorób metabolicznych i stały się niewątpliwie dużym problemem zdrowotnym, społecznym i ekonomicznym. Jak dotąd nie zostały dobrze poznane przyczyny zachorowania na cukrzycę. Uważa się, że czynniki genetyczne, które wciąż są poszukiwane oraz czynniki środowiskowe, takie jak siedzący tryb życia, stres i brak aktywności fizycznej, predysponują do zapadalności na choroby metaboliczne. Cukrzyca w Polsce dotyczy około 7% społeczeństwa, głównie jest to cukrzyca typu 2, która stanowi 90% zdiagnozowanych przypadków, choć w ostatnich latach zaobserwowano także wzrost zachorowań na cukrzycę typu 1. Rozwój nauki, a zwłaszcza biologii molekularnej i szeregu metod globalnej analizy genomów, pozwolił na identyfikację trzeciego typu cukrzycy tzw. typ monogenowy, związany z występowaniem określonych, pojedynczych mutacji w genach.

Przedstawiony do oceny cykl publikacji stanowiących Osiągnięcie dotyczy wykorzystania nowoczesnych, wysokoprzepustowych metod do określenia genetycznego podłoża zarówno cukrzycy wielogenowej jak i monogenowej. Od wielu lat do badania podłoża genetycznego chorób wielogenowych, w tym cukrzycy, wykorzystuje się metodę GWAS (genome wide association study), która pozwala na wskazanie związku pomiędzy wariantami genetycznymi a określonym fenotypem obserwowanym w dużej kohorcie. Z uwagi jednak na zbyt dużą ilość danych, pozyskiwanych metodą GWAS, często trudnych do interpretacji, a związanych z obecnością wariantów w rejonach niekodujących zlokalizowanych daleko od miejsc kodujących gen, kolejne badania zmierzały do poszukiwania nowych narzędzi analitycznych pozwalających na łatwiejszą interpretację wyników. Jedną z takich metod jest TWAS (transcriptome wide association study), która pozwala przewidzieć ekspresję pewnej puli genów i powiązać je z określonym fenotypem.

Habilitantka w pierwszej pracy osiągnięcia naukowego (*Ludwig-Słomczyńska AH, Mol.Med 2021*) zastosowała innowacyjną metodologię TWAS do poszukiwania wariantów genetycznych, które mogą mieć związek z przyrostem masy ciała ciężarnych kobiet z cukrzycą typu 1. Należy podkreślić, że większość dotychczas opublikowanych prac naukowych opierała się na badaniach obserwacyjnych, w których zmierzano do wskazania

czynników środowiskowych wywierających wpływ na przyrost masy ciała w ciąży (GWG). Nieliczne zaś publikacje opisywały związek GWG z czynnikami genetycznymi wskazując na korelację przyrostu masy ciężarnych kobiet z przed ciążowym BMI, dlatego też Habilitantka słusznie skupiła swoją uwagę na poszukiwaniu wariantów genetycznych w genach, które wcześniej wykazywały związek z BMI. Co więcej analizy z zastosowaniem TWAS zostały także przeprowadzone na danych z wielkoskalowych projektów GIANT, T2D Genes i ARIC. Badania te przebiegały wieloetapowo co pozwoliło najpierw na identyfikację genów skorelowanych z BMI w populacji ogólnej a następnie identyfikację istotnych wariantów w genach *CCL24*, *CCL26* oraz *PACRG*. Kolejne badania obejmowały osoby z cukrzycą typu 2, u których zidentyfikowano szereg wariantów genetycznych powiązanych z GWG a analiza ścieżek sygnałowych zidentyfikowała związek badanych genów z chorobami autoimmunologicznymi, receptorami smaku i wiązaniem węglowodanów. Badania te po raz pierwszy pozwoliły wskazać warianty genetyczne mające związek z badaną cechą w populacji ogólnej, obecne wyłącznie wśród osób chorych na cukrzycę oraz takie, które są obecne w obu tych grupach jednocześnie. Zidentyfikowano wiele potencjalnych genów, których warianty mogą być związane z GWG i zaproponowano ich udział w szeregu ścieżek sygnalizacyjnych takich jak: stan zapalny, insulinooporność czy stres reticulum endoplazmatycznego (ER). Ponadto zidentyfikowano warianty w genach, które mogą wpływać na regulację poziomu glukozy we krwi i wiązać się z funkcjonowaniem trzustki oraz geny związane z sygnalizacją TGF β . **Przedstawione badania w tej publikacji po raz pierwszy ujawniają warianty genetyczne związane z przyrostem masy ciała u kobiet w ciąży i jednocześnie wskazują szlaki sygnałowe charakterystyczne dla GWG, BMI lub obu fenotypów.**

W drugiej pracy (Ludwig-Słomczyńska AH. et al., *BMC Med. Genomics*, 2020) włączonej do osiągnięcia naukowego, Pani dr A. Ludwig-Słomczyńska opisuje zjawisko epistazy genetycznej w odniesieniu do badania przyczyn otyłości w powiązaniu z BMI. Z danych literaturowych wynika, że 40-70% zmienności BMI wynika z dziedziczenia genów co zostało udowodnione w badaniach nad otyłością u bliźniąt. Opisana analiza epistazy genetycznej bada związek przynajmniej dwóch alleli związanych z cechą fenotypową. W przypadku otyłości i zmian masy ciała mówi się o chorobie, w której dochodzi do zaburzeniu bilansu energetycznego, a głównymi organellami odpowiadającymi za produkcję energii w organizmie są mitochondria. Mitochondria posiadają swój własny genom, składający się z 37 genów, pośród których 13 koduje białka wchodzące w skład łańcucha oddechowego. Habilitantka poszukuje związku pomiędzy wariantami genomu mitochondrialnego z BMI i

jednocześnie epistazy genetycznej pomiędzy wariantami genomu mitochondrialnego i jądrowego u pacjentek z cukrzycą typu 1. Przeprowadzone analizy z wykorzystaniem szeregu narzędzi bioinformatycznych pozwoliły na przyporządkowanie wariantów genetycznych do odpowiednich szlaków sygnałowych metabolizmu aminokwasów, cyklu kwasów karboksylowych, łańcucha oddechowego i biogenezy mitochondriów. Ta ostatnia ścieżka jest szczególnie istotna z uwagi na produkcję energii. **Autorzy zwracają uwagę na fakt, że metoda epistazy genetycznej umożliwia wykrycie zależności między wariantami genetycznymi, które wspólnie mogą wpływać na badane efekty fenotypowe zaś badane pojedynczo takich efektów nie wykazują. Ponadto wykazano związek pomiędzy wariantami jądrowymi i mitochondrialnymi dla BMI wśród osób z cukrzycą typu 1.**

Habilitantka dołączyła do osiągnięcia naukowego pracę przeglądową (*Ludwig-Słomczyńska AH., Rehm M., Obesity. 2022*), która jest powiązana z tematyką podjętą we wcześniej omawianej pracy i dotyczy związku mitochondrialnych wariantów genetycznych haplogrup różnych populacji ludzi z rozwojem wielu chorób metabolicznych z uwzględnieniem cukrzycy i otyłości.

Trzecia praca eksperymentalna dr A. Ludwig-Słomczyńskiej (*Szopa M., Ludwig-Gałęzowska AH. et al, Eur. J. Med. Genet. 2016*) dotyczy diagnozowania rzadkiej formy cukrzycy, a mianowicie cukrzycy monogenowej za pomocą metod sekwencjonowania następnej generacji. Diagnostyka cukrzycy monogenowej nie jest łatwa z uwagi na różne cechy fenotypowe, a jednocześnie prawidłowa diagnoza umożliwia dobór właściwego leczenia. Przed erą nowoczesnych metod sekwencjonowania, diagnostykę tego typu cukrzycy prowadzono za pomocą sekwencjonowania metodą Sanger'a typując jeden z genów. Koszt i czasochłonność, a także efektywność tej metody nie były zadowalające. Dopiero metody sekwencjonowania następnej generacji przyspieszyły diagnostykę wielu chorób w tym cukrzycy monogenowej. **Habilitantka we współpracy z prof. Marcusem Pezzolezzi z Joslin Diabetes Center Harvard Medical School w Bostonie opracowała procedurę analizy wyników uzyskanych za pomocą techniki NGS, wytypowano panel 29 genów związanych z cukrzycą monogenową.** Ponadto autorzy zaproponowali wieloetapową procedurę analizy bioinformatycznej obróbki danych do poszukiwania wariantów sprawczych cukrzycy monogenowej. Technika NGS pozwoliła na szybką identyfikację i diagnostykę pacjentów z typowymi mutacjami w genach *GCK* i *HNF1A*, ale także na diagnostykę całych rodzin, które wcześniej nie mogły być zdiagnozowane prawidłowo. **Autorom udało się zidentyfikować w polskiej populacji chorych na cukrzycę**

monogenową nową mutację (Arg103Leu) w genie *NEUROD1*, który wpływa na prawidłową funkcję komórek trzustki.

Moim zdaniem, Kandydatka realizując postawione cele badawcze wykazała się znajomością nowoczesnych metod molekularnych, umiejętnością pracy laboratoryjnej, w tym planowanie doświadczeń, dobieranie właściwych grup badawczych oraz analizy i interpretacja otrzymanych wyników nie budzą zastrzeżeń. Co warto podkreślić uważam, że wybór tematu, jak i postawione przez Habilitantkę cele badań są jak najbardziej uzasadnione i dobrze wpisują się w światowe nurty lepszej diagnostyki i prawidłowego leczenia osób z cukrzycą. W tym miejscu pragnę również podkreślić, że na realizację postawionych celów swoich badań dr A. Ludwig-Słomczyńska wykazała się umiejętnością zdobywania środków i była kierownikiem czterech projektów naukowych finansowanych przez NCN, Polskiego Towarzystwo Diabetologiczne i Grant Europejski 7. Programu Ramowego.

Biorąc pod uwagę wszystkie uzyskane przez Habilitantkę wyniki można stwierdzić, że omawiane osiągnięcie naukowe jest bardzo interesujące i stanowi ważny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej diagnostyki szeroko pojętej cukrzycy, a na szczególną uwagę zasługuje udział Pani dr A. Ludwig-Słomczyńskiej w identyfikacji genów powiązanych z cukrzycą monogenową.

2. Ocena istotnej aktywności naukowej

W dorobku naukowym dr A. Ludwig-Słomczyńskiej, po pominięciu publikacji stanowiących osiągnięcia naukowe, znalazły się 23 prace eksperymentalne opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie Journal of Citation Reports, po uzyskaniu stopnia doktora i 3 prace przed uzyskaniem stopnia doktora. W sześciu z tych prac Habilitantka jest pierwszym lub równorzędnym autorem, co świadczy o jej wysokim stopniu zaangażowania w realizację zadań badawczych a także wiedzy teoretycznej i znajomości metodologii. Znakomita większość prac ukazała się w czasopismach posiadających wysoką liczbę punktów MNiSW, a ich wartość IF waha się od 1,2 do ponad 6. Co więcej, aż 21 prac zostało opublikowanych w ciągu ostatnich 7 lat. Pomimo, iż Habilitantka nie wskazała wyraźnie osobistego udziału w opublikowanych pracach nie stanowiących osiągnięcia naukowego, dorobek publikacyjny Pani dr A. Ludwig-Słomczyńskiej oceniam bardzo wysoko. Ponadto Habilitantka jest autorką dwóch prac przeglądowych oraz rozdziału w monografii co świadczy o bardzo dobrej znajomości literatury i wysokim poziomie wiedzy teoretycznej. Wyniki swoich badań, w postaci ustnych doniesień zjazdowych lub plakatów, Kandydatka prezentowała w większości na konferencjach krajowych a niektóre także na konferencjach o

zasięgu międzynarodowym. Tematyka badawcza dr A. Ludwig-Słomczyńskiej jest ściśle związana z szeroko pojętym problemem cukrzycy. Trzy prace dotyczą badań nad cukrzycą monogenową z zastosowaniem metodologii opracowanej przez Panią doktor i opisanej w pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego (*Szopa M., Ludwig-Gałęzowska AH., et al., 2016*). Autorzy badali przydatność NGS i jego zalety w diagnostyce cukrzycy monogenowej poszukując różnych mutacji sprawczych. Kolejny obszar badań naukowych Habilitantki obejmował badania określone jako opieka nad pacjentami z cukrzycą i skupiały się na leczeniu stopy cukrzycowej. Badania obejmowały porównanie rezultatów leczenia pacjentów ze stopą cukrzycową metodą standardową w porównaniu z metodą podciśnieniową. Analizy te zmierzały do poznania molekularnych mechanizmów działania metody podciśnieniowej w neuropatycznym owrzodzeniu stopy cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 skupiając się na analizach transkryptomicznych genów, w tym *Ang-2*, kodującego angiopoetynę 2 istotną w procesie angiogenezy oraz metylacji DNA. Rezultatem tych badań są trzy prace eksperymentalne. Przez kilka ostatnich lat Habilitantka brała udział w pracach nad metaanalizami w powiązaniu do terapii podciśnieniowej w leczeniu stopy cukrzycowej oraz wpływie insulinoterapii na szereg parametrów tj. wyrównanie glikemiczne, BMI, hipoglikemia czy kwasica ketonowa. Wynikiem tych analiz są dwie bardzo ciekawe publikacje. Ponadto Dr A. Ludwig-Słomczyńska zajmowała się także badaniami metagenomicznymi, głównie analizami mikrobiomu jelita człowieka z wykorzystaniem sekwencjonowania genu *16s rRNA* a także wprowadzenia metodologii sekwencjonowania nowej generacji, co pozwoliło na poznanie niszy mikrobiologicznej środowiska jelita. Jednocześnie Habilitantka opisuje ciekawe wyniki dotyczące mikrobiomu pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 zwracając uwagę na ilościowy stan niszy mikrobiologicznej jelita człowieka w odniesieniu do badanej choroby. Otrzymane wyniki stały się podstawą do opublikowania 9 prac naukowych oraz patentu chronionego w Polsce, Unii Europejskiej i USA. Dodatkowo doktor Ludwig-Słomczyńska włączyła się w szereg badań dotyczących wykorzystania metod wysokoprzepustowych w dociekaniach chorób mono- i wielogenowych, czego rezultatem było pięć publikacji naukowych. Kolejnym obszarem zainteresowań Habilitantki są badania dotyczące funkcjonowania mitochondriów a także zmian w mitochondriach w odniesieniu do cukrzycy i otyłości, czego wynikiem są trzy publikacje oraz rozdział w podręczniku. Realizowane przez Kandydatkę badania naukowe były finansowane w dużym zakresie ze środków pozyskanych przez dr A. Ludwig-Słomczyńską na projekty naukowe w ramach NCN, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz 7. Programu Ramowego. Pani doktor była Kierownikiem czterech projektów naukowych, dodatkowo o

umiejętności współpracy Habilitantki świadczy jej udział jako wykonawcy w ośmiu projektach krajowych i zagranicznych finansowanych przez NCN, MNiSW, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, European Association for Study Diabetes, Health Research Board Ireland. Uważam zatem, że umiejętności uzyskiwania środków finansowych i kierowania grantami przez Kandydatkę są bardzo wysokie i Pani dr A Ludwig-Słomczyńska spełnia wymóg, jaki stawiany jest osobom ubiegającym się o bycie samodzielnym pracownikiem naukowym.

Pomimo iż Pani doktor nie jest zatrudniona na etacie dydaktycznym to aktywnie uczestniczy w kształceniu doktorantów prowadząc cyklicznie zajęcia w Szkole Doktorskiej a także była opiekunem studenckiego Koła Genomiki oraz pełniła funkcję wykładowcy kursów z genomiki i nowoczesnych technik sekwencjonowania prowadzonych przez Ośrodek Genomiki MedycznejOMICRON.

Habilitantka była nagradzana za swoją działalność naukową za najlepsze publikacje przez Dyrektora Centrum Onkologii -Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie oraz przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.

Doktor A. Ludwig- Słomczyńska wykazała się znaczącą działalnością ekspercką pełniąc funkcję recenzenta w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *BBA-Molecular Cell Research, Cancers, Pathogens, Diagnostics, Antioxidants, Biomolecules* a także recenzenta dla Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej. Dodatkowo Habilitantka jest członkiem krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polskie Towarzystwo Genetyczne, RNA Society i European Association for Study Diabetes.

Należy również podkreślić aktywność Habilitantki związaną z popularyzowaniem nauki zarówno wśród dzieci (cztery książki o niezwykłych Polakach i ich wielkich osiągnięciach oraz filmy), jak i dorosłych (filmy promujące NCN i kalendarz NCN, filmy promujące Ośrodek Genomiki Medycznej Omicron CMUJ, szereg artykułów popularnonaukowych i współorganizowanie Festiwalu Nauki).

3. Wniosek końcowy.

Podsumowując, dorobek publikacyjny Habilitantki, po doktoracie, oceniam go jako bardzo dobry. Większość prac (21) nie wchodzących w skład Osiągnięcia naukowego ukazała się w ciągu ostatnich 7 lat. Pani dr A. Ludwig-Słomczyńska opublikowała 26 prac naukowych po doktoracie, a Jej udział oceniam bardzo wysoko (pierwszy lub równorzędny autor w 9 publikacjach). Prace te zostały docenione na forum międzynarodowym i z pewnością będą

dobrze cytowane w przyszłości. Habilitantka wykazała się umiejętnością zdobywania środków finansowych na badania własne oraz umiejętnością współpracy z innymi naukowcami zarówno w kraju jak i za granicą. Równocześnie doktor A. Ludwig-Słomczyńska ma duże umiejętności w promowaniu i popularyzowaniu nauki w Polsce. Na podkreślenie zasługuje również jej aktywność ekspercka w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

Biorąc pod uwagę całokształt działalności publikacyjnej i pozostałej aktywności naukowej Kandydatki uważam, że wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego Pani dr A. Ludwig-Słomczyńskiej przez Radę Naukową Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie spełnia wymogi ustawowe, jest uzasadniony i w pełni go popieram.

Z poważaniem,

dr hab. Anna Brzostek, prof. IBM PAN

