



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Kraków, dn. 28 grudnia 2022 r.

Recenzja osiągnięcia naukowego pt. „Wykorzystanie analiz wysokoprzepustowych w badaniu podłoża genetycznego chorób metabolicznych” oraz działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej dr n. med. Agnieszki H. Ludwig-Słomczyńskiej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

1. Podstawa prawna wykonania recenzji

Recenzja została przygotowana na podstawie powołania komisji habilitacyjnej przez Radę Naukową Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w dniu 17.10.2022 roku (Uchwała Nr 80/2022), na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 574 ze zm.) oraz § 14 ust. 2 pkt 2 Statutu Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie stanowiącego załącznik do uchwały nr 494 Senatu Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dnia 21 maja 2019 r. w sprawie Statutu UWM w Olsztynie (ze zm.), w oparciu o decyzję Rady Doskonałości Naukowej z dnia 02.10.2022 roku, zgodnie z pismem znak DRKN.Z3.400.130.2022.

2. Dane o kandydatce i przebieg pracy naukowo-zawodowej

Dr n. med. Agnieszka Honorata Ludwig-Słomczyńska jest absolwentką Politechniki Warszawskiej, Wydziału Chemicznego, kierunku biotechnologia, specjalność: technologia środków biologicznie czynnych i kosmetyków. Tytuł magistra biotechnologii uzyskała w 2003 roku na podstawie pracy magisterskiej pt.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

„Mikrobiologiczna redukcja 1-4-chlorofenylo(tio)propan-2-onu oraz synteza laktonów fosfonianowych”.

Tytuł doktora nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej uzyskała w 2008 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *„Ocena związku polimorfizmów w receptorach wybranych hormonów z ryzykiem rozwoju raka jajnika”* pod kierunkiem Pani prof. dr hab. n. med. Jolanty Kupryjańczyk z Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. W latach 2009-2010, Pani Doktor odbywała staż podoktorski Marie Curie Fellowship FP7 (NBIP CEMP) w Royal College of Surgeons in Ireland w Dublinie. W latach 2012-2015 była zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, a od 2015 pracuje na stanowisku adiunkta w Ośrodku Genomiki Medycznej OMICRON, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

3. Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe wskazane przez dr n. med. Agnieszkę H. Ludwig-Słomczyńską jako podstawę do rozpoczęcia postępowania habilitacyjnego pt. *„Wykorzystanie analiz wysokoprzepustowych w badaniu podłoża genetycznego chorób metabolicznych”* stanowi cykl czterech powiązanych ze sobą tematycznie prac, w tym trzech publikacji oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej o sumarycznym *Impact Factor* 16,443 oraz punktacji KBN/MNiSW 315, opublikowanych w latach 2016-2022.

Po wyłączeniu z cyklu pracy przeglądowej, *Impact Factor* osiągnięcia wynosi 11,441, natomiast punktacja KBN/MNiSW to 215 pkt. Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia ukazały się w czasopiśmie anglojęzycznych i znajdują się w bazie *Journal Citation Index*.

Tematyka prac wchodzących w skład cyklu stanowiącego osiągnięcie jest spójna i nawiązuje do wieloletnich zainteresowań Habilitantki. W skład osiągnięcia naukowego wchodzi następujące prace:

Katedra Biochemii Lekarskiej

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7, tel. +48 12 422 74 00, faks +48 12 422 32 72, e-mail: kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl
www.biochemia.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

1. **Ludwig-Słomczyńska AH**, Seweryn MT, Kapusta P, Pitera E, Mantaj U, Gutaj P, Dobrucka Ł, Wender-Ożegowska E, Małecki MT, Wołkow PP. *The transcriptome-wide association search for genes and genetic variants which associate with BMI and gestational weight gain in woman with type 1 diabetes. Mol Med. 2021 Jan 20; 27 (1): 6; doi. 10.1186/s10020-020-00266-z. (IF=6,241 i MNiSW=100);*
2. **Ludwig-Słomczyńska AH**, Seweryn MT, Kapusta P, Pitera E, Handelman SK, Mantaj U, Cyganek K, Gutaj P, Dobrucka Ł, Wender-Ożegowska E, Małecki MT, Wołkow PP. *Mitochondrial GWAS and association of nuclear-mitochondrial epistasis with BMI in T1DM patients. BMC Med. Genomics. 2020 Jul 7; 13 (1):97; doi. 10.1186/s12929-020-00752-7. (IF=3,063 i MNiSW=100);*
3. Szopa M*, **Ludwig-Gałęzowska AH***, Radkowski P, Skupień J, Machłowska J, Klupa T, Wołkow P, Borowiec M, Młynarski W, Małecki MT. *A family with the Arg103Pro mutation in the NEUROD1 gene detected by next-generation sequencing – Clinical characteristics of mutation carriers. Eur J Med Genet. 2016 Feb; 59 (2): 75-9; doi. 10.1016/j.ejmg.2016.01.002. (IF=2,137 i MNiSW=15);*

oraz praca przeglądowa

4. **Ludwig-Słomczyńska AH**, Rehm M. *Mitochondrial genome variations, mitochondrial-nuclear compatibility and their association with metabolic disease. Obesity 2022, May 2; doi. 10.1002/oby.23424. (IF=5,002 i MNiSW=100).*

We wszystkich publikacjach zaliczonych do osiągnięcia dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska jest pierwszym autorem, przy czym w trzeciej ze wskazanych prac oryginalnych jest to udział równorzędny z innym autorem (Szopa M), natomiast w pracy przeglądowej, dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska pełni dodatkowo funkcję autora korespondencyjnego.

Do wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dołączone zostały oświadczenia współautorów określające ich

Katedra Biochemii Lekarskiej

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7, tel. +48 12 422 74 00, faks +48 12 422 32 72, e-mail: kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl
www.biochemia.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

wkład w przygotowanie publikacji. Zgodnie z informacjami podanymi w oświadczeniach i potwierdzonymi podpisami współautorów, udział Habilitantki był wiodący i polegał na zaplanowaniu, przeprowadzeniu i nadzorowaniu eksperymentów laboratoryjnych, współuczestniczeniu w przygotowaniu protokołu do analizy jakości odczytywanych mikromacierzy (QC), koordynowaniu prac dotyczących zbierania danych fenotypowych, bioinformatycznej i statystycznej analizy danych oraz w przygotowaniu manuskryptów prac.

Celem przedstawionego jako osiągnięcie cyklu publikacji jest ocena wykorzystywania metod wysokoprzepustowych w określeniu tła genetycznego związanego z rozwojem i przebiegiem cukrzycy wielogenowej oraz na ich wykorzystaniu w diagnostycznym określeniu przyczyn rozwoju cukrzycy monogenowej.

W pierwszej pracy, Habilitantka skupiła się na ocenie przydatności metody TWAS (*ang. transcriptome wide association study*), umożliwiającej predykcję ekspresji genów na podstawie danych genotypowych. Uzyskane przez autorów wyniki potwierdzają związek przyrostu masy ciała w ciąży (*ang. GWG – gestational weight gain*) i BMI u kobiet z cukrzycą typu 1 na poziomie genetycznym. Wyniki uzyskane przez autorów pracy wskazują ponadto na szlaki i ścieżki sygnalizacyjne, które są charakterystyczne dla GWG, BMI lub obu fenotypów.

W drugiej pracy oryginalnej, dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska z współautorami przeprowadziła analizę mitoGWAS na 42 wariantach genomu mitochondrialnego, które pozwoliło na zidentyfikowanie 4 nominalnych znamienne związków wariantów genetycznych z BMI. Szczegółowa analiza wykazała ponadto, że metoda epistazy genetycznej prowadzi do odkrycia zależności między wariantami genetycznymi, które mogą modulować efekty fenotypowe w sposób odmienny. W przypadku badania fenotypu, jakim jest BMI, w kohorcie osób z cukrzycą istnieje związek potwierdzony badaniem epistazy genetycznej, między wariantami zlokalizowanymi w genomie jądrowym i mitochondrialnym.

Katedra Biochemii Lekarskiej

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7, tel. +48 12 422 74 00, faks +48 12 422 32 72, e-mail: kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl
www.biochemia.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

W trzeciej z prac, Habilitantka przedstawiła wykorzystanie metody sekwencjonowania następnej generacji (*ang. NSG – Next Generation Sequencing*) do poszukiwania podłoża genetycznego cukrzycy monogenowej. W badaniu uczestniczyła grupa 156 osób z podejrzeniem cukrzycy monogenowej pochodzących z całej Polski, zebranych w Klinice Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, w obrębie której zidentyfikowano nową mutację w genie NEUROD1. Dotychczasowe doświadczenia autorki w zakresie jej zainteresowania poszukiwaniem narzędzi diagnostycznych u pacjentów z cukrzycą wskazują, że NGS ma szansę pretendować w najbliższym czasie do roli podstawowego narzędzia badań molekularnych stosowanych w celu poszukiwania pacjentów z cukrzycą monogenową w Polsce.

W załączonej pracy przeglądowej, dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska przedstawiła interesujące podsumowanie aktualnego przeglądu na temat współzależności genomu jądrowego i mitochondrialnego, tego jak wydają się współewoluować oraz jak zmiany w genomie mitochondrialnym mogą być związane z manifestacją chorób metabolicznych. Przegląd w ciekawy sposób podsumowuje wyniki uzyskane z badań epidemiologicznych, które pozwoliły na zidentyfikowanie powiązania między haptogrupami mitochondrialnymi a indywidualnym ryzykiem rozwoju otyłości i cukrzycy.

Za najważniejsze osiągnięcia poznawcze przedstawionego cyklu wnoszące istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki medycznej dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska wskazuje:

1. Identyfikację wariantów genetycznych związanych z przyrostem masy ciała w ciąży (GWG), zarówno w populacji chorych na cukrzycę typu 1, jak i populacji ogólnej;
2. Wykazanie istnienia epistazy jądrowo-mitochondrialnej i jej wpływu na wielkość BMI u chorych na cukrzycę typu 1;
3. Wprowadzenie po raz pierwszy w Polsce metody sekwencjonowania nowej generacji do poszukiwania przyczyn rozwoju cukrzycy monogenowej i

Katedra Biochemii Lekarskiej

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7, tel. +48 12 422 74 00, faks +48 12 422 32 72, e-mail: kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl
www.biochemia.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

wykazanie jej przydatności do identyfikowania, nawet rzadkich wariantów przyczynowych.

4. Ocena dorobku naukowego

Całkowity dorobek naukowy dr n. med. Agnieszki H. Ludwig-Słomczyńskiej (wg. analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Uniwersytecką UWM w Olsztynie z dnia 24.05.2022 r.) składa się z 31 prac naukowych (opublikowanych w czasopismach indeksowanych w bazie ISI Web of Science), w tym 29 oryginalnych i 2 przeglądowych, 1 rozdziału w monografii naukowej, 1 zgłoszenia patentowego, a także 2 opublikowanych abstraktów, komunikatów, streszczeń, plakatów oraz ustnych wystąpień zjazdowych. Łączna liczba prac oryginalnych powstałych po uzyskaniu stopnia doktora wynosi 26, w 9 z nich dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska była pierwszym lub pierwszym – równorzędnym autorem. Habilitantka publikuje wyniki swoich badań w wiodących czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania (IF) i wysokiej punktacji MEiN.

Liczba cytowań wg bazy *Web of Science Core Collection Basic Search* wynosi 509, bez autocytowań 494. Liczba cytowań wg. bazy *Scopus Author Search* wynosi 528, a bez autocytowań 514. Indeks Hirscha z dnia 24.05.2022 roku według danych przedstawionych w powyższych bazach wynosi 14. Sumaryczny Impact Factor (IF_Σ) wg. bazy *Journal Citation Reports (JCR)* wynosi 111,022, natomiast liczba punktów wg. Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) – 1654 pkt.

W czasie swojej dotychczasowej kariery naukowej, dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska wypracowała bardzo interesujący warsztat badawczy, a jej podejście do badań naukowych cechuje oryginalność i doświadczenie w planowaniu i wykonywaniu eksperymentów. Znajduje to odzwierciedlenie w ilości realizowanych projektów finansowanych w drodze konkursów krajowych i zagranicznych. Po uzyskaniu stopnia doktora kierowała 4 projektami (2 projekty finansowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w latach 2015-2018 oraz 2018-2020; SONATA

Katedra Biochemii Lekarskiej

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7, tel. +48 12 422 74 00, faks +48 12 422 32 72, e-mail: kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl
www.biochemia.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

finansowana przez Narodowe Centrum Nauki w latach 2014-2018 i Grant Europejski (7 Program Ramowy – Marie Curie w latach 2009-2011) oraz jako wykonawca w 8 innych projektach.

Habilitantka jest autorką patentu chronionego w Polsce, Unii Europejskiej oraz USA. Habilitantka odbyła jeden dłuższy staż podoktorski (listopad 2008 – sierpień 2010) oraz 5 krótko-terminowych staży w zagranicznych instytucjach naukowych w latach 2013-2014. Dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska pełni również funkcję recenzenta w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym (m. in. *BBA-Molecular Cell Research, Cancers, Pathogens, Diagnostics, Antioxidants, Biomolecules*) oraz Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej (NAWA).

5. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę

Dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska zatrudniona jest na etacie naukowym, który nie zakłada obowiązku dydaktycznego. Pomimo to, dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska jest zaangażowana w prowadzenie zajęć dla Szkoły Doktorskiej Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu UJ CM w ramach przedmiotu *Zapoznanie się z zasadami funkcjonowania, zakresem badań, metodologią, aparaturą oraz sposobem finansowania uczelnianych i pozauczelnianych nowoczesnych ośrodków badawczych*. W latach 2014-2016, jako wykładowca i współorganizator, Pani Doktor brała udział w pięciu kursach szkoleniowych z zakresu genomiki organizowanych przez Ośrodek Genomiki Medycznej OMICRON, m. in. w organizowanym jako pierwszy w Polsce kursie *Targeted NGS in patients with cancers, mendelian or complex disease* współorganizowanym z European Molecular Biology Organization (EMBO) - prestiżową organizacją zajmującą się naukami Life Science.

Dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska jest aktywną popularyzatorką nauki zarówno dla odbiorców dorosłych, jak i dla dzieci. Do chwili obecnej opublikowała

Katedra Biochemii Lekarskiej

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7, tel. +48 12 422 74 00, faks +48 12 422 32 72, e-mail: kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl
www.biochemia.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

kilkadziesiąt artykułów popularnonaukowych opublikowanych na portalach internetowych (tj. crazynauka.pl, dolinabiotechnologiczna.pl, popnauka.pl oraz wszystkoconajwazniejsze.pl), brała udział w wielu inicjatywach promujących naukę jako autorka filmów promocyjnych m. in. Narodowe Centrum Nauki (2017), a także Ośrodek Genomiki Medycznej OMICRON (Metagenomika, Genomika chorób monogenowych), dla Magazynu Medycznego TVP Kraków, Gazety Wyborczej, a także w Festiwalach Nauki w latach 2013-2019.

Dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska szerzy aktywnie naukę i postawę zainteresowania nauką wśród dzieci, m.in. jako współpracowniczka Uniwersytetu Dzieci, w ramach których prowadziła zajęcia o oddychaniu człowieka. Na podstawie tych zajęć stworzyła scenariusz dla nauczycieli oraz nagrała film o oddychaniu zwierząt. Jest ponadto autorką czterech książek dla dzieci, wydanych przez Wydawnictwo Czarna Owca, opisujących niezwykle dokonania Polaków (*Mieczysław Bekker. Inżynier pojazdu księżycowego*, *Krystyna Skarbek. Szpieg w spódnicy*, *Ernest Malinowski. Konstruktor kolei w Andach* oraz *Simona Kossak. Mieszkanka dzikiej puszczy*).

Dr n. med. Agnieszka H. Ludwig-Słomczyńska jest członkiem renomowanych towarzystw naukowych tj. *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne*, *Polskie Towarzystwo Genetyczne*, *European Association for the Study of Diabetes* oraz *RNA Society*.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z dostarczoną dokumentacją dotyczącą całokształtu działalności naukowej, dydaktycznej oraz organizacyjnej, a także na podstawie oceny osiągnięcia naukowego „Wykorzystanie analiz wysokoprzepustowych w badaniu podłoża genetycznego chorób metabolicznych” przedłożonych przez dr n. med. Agnieszkę H. Ludwig-Słomczyńską, uważam, że spełniają one wymogi ustawowe określone dla osób ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zgodnie z art. 221 ust. 10

Katedra Biochemii Lekarskiej

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7, tel. +48 12 422 74 00, faks +48 12 422 32 72, e-mail: kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl
www.biochemia.cm-uj.krakow.pl



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.) i wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny nauki medyczne Uniwersytetu Warmińskiego – Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki H. Ludwig-Słomczyńskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med. Beata Kuśnierz-Cabala

Katedra Biochemii Lekarskiej

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7, tel. +48 12 422 74 00, faks +48 12 422 32 72, e-mail: kbl_sekr@cm-uj.krakow.pl
www.biochemia.cm-uj.krakow.pl