



ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147  
61-545 Poznań

Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu



RPW/1741/2023 P  
Data:2023-02-08

tel. 061 8 310 244

fax 061 8 310 244

e-mail: samborskiw@tlen.pl

VIDI:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

10 -02- 2023

### Opinia

Poznań 24.01.2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO RADY DYSCYPLINY  
NAUKI MEDYCZNE

wpt.  
dnia 08 -02- 2023

L. dz. RN-BM/ 203

**W sprawie wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych dr med.**

**Agacie Sebastian.**

Dr n.med. Agata Sebastian otrzymała w 2008 dyplom lekarza na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W 2014 roku tamże uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Czynniki warunkujące różnorodność obrazu klinicznego w pierwotnym zespole Sjögrena”. W 2016 roku uzyskała tytułu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych, natomiast w 2019 tytuł specjalisty w zakresie reumatologii. Od 2009 roku związana jest z Katedrą i Klinik Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Przedmiotem osiągnięcia naukowego w związku z ubieganiem się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych przez dr n.med. Agatę Sebastian jest cykl 5 powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „Możliwości oceny zmian narządowych w różnych fenotypach pierwotnego zespołu Sjögrena”. Prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, ich sumaryczna wartość, to IF 15.471 i punktacja MNiSW 490.

Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego przedstawia się następująco:

1. Sebastian Agata, Madej Marta, Sebastian Maciej, Butrym Aleksandra, Woytala Patryk, Hałoń Agnieszka, Wiland Piotr. Prevalence and clinical presentation of lymphoproliferative disorder in patients with primary Sjögren's syndrome. Rheumatol Int. 2020 Mar;40(3):399-404. doi: 10.1007/s00296-020-04522-7.
2. Sebastian Agata, Madej Marta, Sebastian Maciej, Łuczak Anna, Gajdanowicz Paweł, Zemelka-Wiącek Magdalena, Wiland Piotr. The clinical and immunological activity depending on the presence of interferon  $\gamma$  in primary Sjögren's syndrome J. Clin. Med. 2022 Vol.11 no.1 art.3. DOI: 10.3390/jcm11010003

3. Sebastian Agata, Madej Marta, Sebastian Maciej, Morgiel Ewa, Wawryka Piotr, Wiland Piotr. Differences in clinical phenotypes of primary Sjögren's syndrome depending on early or late onset. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Nov;30(11):1141-1146. doi: 10.17219/acem/140178.

4. Dziadkowiak Edyta, Sebastian Agata, Wieczorek Małgorzata, Pokryszko-Dragan Anna, Madej Marta, Waliszewska-Prosół Marta, Budrewicz Sławomir, Wiland Piotr, Ejma Maria. Visual Evoked Potentials as Potential Biomarkers of Visual Function in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Med*. 2021 Sep 16;10(18):4196. doi: 10.3390/jcm10184196.

5. Sebastian Agata, Woytala Patryk, Madej Madej, Proc Krzysztof, Czesak-Woytala Katarzyna, Sebastian Maciej, Zub Krzysztof, Wiland Piotr. Is it possible to not perform salivary gland biopsy in targeted patients according to unstimulated salivary flow results in patients with suspected Sjögren's syndrome? *Rheumatol Int*. 2021 Jun;41(6):1125-1131. doi: 10.1007/s00296-021-04840-4.

Pierwotny zespół Sjögrena (pZS) należy do przewlekłych chorób autoimmunologicznych związanych z produkcją specyficznych autoprzeciwciał (anty-SSA, anty-SSB). Częstość występowania pZS szacuje się na 61 na 100 000 osób w populacji ogólnej, z największą zapadalnością w Europie. Niejednokrotnie jednak pomimo dość powszechnego rozprzestrzenienia, pZS stanowi duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Pomimo, że jest to druga co do rozpoznania układowa choroba tkanki łącznej po reumatoidalnym zapaleniu stawów, nadal nie posiadamy sprecyzowanych biomarkerów choroby, co skutkuje opóźnieniem diagnozy. Publikacje powyższe, jak również przeważająca część dorobku habilitantki dotyczą problemów diagnostycznych pZS. Aktywność kandydatki, w tym wnioski w nich zawarte idą naprzeciw zwiększeniu możliwości rzetelnej oceny klinicznej w codziennej praktyce reumatologicznej, poszukiwaniom nowych metod diagnostycznych i przyspieszeniu działań zmierzających do postawienia ostatecznej diagnozy skomplikowanej choroby, jaką jest pZS.

Praca nr 1 cyklu publikacji poświęcona jest występowaniu chorób limfoproliferacyjnych w pZS, wśród których jednym z obrazów klinicznych tej choroby o największej aktywności są chłoniaki. W pracy oceniano typy kliniczne nowotworów limfoproliferacyjnych w populacji kaukaskiej chorych na pZS będących pod opieką Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych we Wrocławiu w latach 2009-2019.



Do badania włączono 198 chorych, spełniających kryteria rozpoznania pZS zarówno z 2002 roku jak i z 2016 roku. Jedną z ważniejszych konkluzji przeprowadzonych obserwacji było określenie czynników ryzyka rozwoju tego powikłania tj. plamicę uniesioną (palpable purpura), powiększenie węzłów chłonnych, obniżoną składową C4 dopełniacza, leukopenię, obecność krioglobulin lub białka monoklonalnego, obecność czynnika reumatoidalnego oraz długość trwania pZS i wiek chorego.

Praca nr 2 wskazuje opracowania nieinwazyjnych, dokładniejszych technik diagnostycznych do oceny pacjentów z pZS. Uzyskanie powszechnie powtarzalnych biomarkerów z surowicy jest obiecującą koncepcją, która wymaga dalszych badań. Ze względu na potwierdzoną, znaczącą rolę interferonów w patomechanizmie i rozwoju objawów klinicznych pZS, autorka udowadnia, że jednym z takich markerów może stać się Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ).

Celem pracy nr 3 była ocena aktywności pZS i fenotypu klinicznego pZS w zależności od wieku wystąpienia choroby oraz oceny aktywności choroby w długoterminowej obserwacji. W pracy porównano chorych z wczesnym początkiem pZS ( $\leq 35$  roku życia) z chorymi którzy zachorowali po 64 roku życia. Okazało się, że około trzydzieści procent pacjentów z pZS prezentuje wczesny lub późny fenotyp choroby. Pacjenci z wczesną postacią pZS różnią się od tych z późną postacią jedynie częstszym występowaniem limfadenopatii obwodowej i cytopenii. Obserwacja ta ma istotne znaczenie kliniczne. Zwraca uwagę na potrzebę diagnostyki w kierunku pZS u młodych pacjentów z manifestacją narządową i objawami suchości, które nie zawsze są silnie wyrażone. Zajęcie płuc i stawów jest częste w pZS niezależnie od wieku. Obserwowano różnice ilościowe w częstszym występowaniu zmian w płucach u chorych z fenotypem późnym. Z innej strony wykazano, chorzy o wczesnym i późnym fenotypie choroby nie różnili się w profilu serologicznym jak częstości stwierdzanych nacieków limfocytarnych w śliniankach.

Praca nr 4 przedstawia ocenę funkcjonowania drogi wzrokowej na podstawie badania wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) u chorych na pZS, bez objawów ogniskowych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego i pierwotnych zaburzeń w podstawowym badaniu okulistycznym. Przeanalizowano związek między aktywnością kliniczną i immunologiczną pZS a parametrami VEP. W pracy wykazano zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu u

chorych na pZS bez ośrodkowego deficytu neurologicznego stwierdzając, że nadpobudliwość kory mózgowej może wynikać z aktywności procesu autoimmunologicznego. Potwierdzono zalety badania VEP jako nieinwazyjnej metody badawczej, przed którą pacjent nie wymaga wcześniejszego specjalnego przygotowania do tego badania. Możliwe, że w przyszłości VEP mógłby być stosowany w grupie pacjentów z wątpliwościami w badaniu okulistycznym przy leczeniu hydroksychlorochiną.

W pracy nr 5 podjęto próbę oceny zastosowania ilości wydzielanej śliny u chorych z objawami suchości jamy ustnej poprzez niestymulowany test wydzielania śliny (UWS) będący jednym z obiektywnych kryteriów klasyfikacyjnych pZS. Stwierdzono jednak, że pomimo zalet tej metody za najbardziej obiektywne badanie potwierdzające pZS uznawana jest wciąż biopsja ślinianki wargowej (LSGB) podobnie, jak obecność przeciwciał specyficznych anti-SSA. LSGB jest zatem badaniem o wyższej wartości niż UWS w diagnostyce zespołu suchości. Potwierdzono w związku z powyższym, że biopsję LSGB powinno się wykonywać, u wszystkich osób z podejrzeniem pZS, niezależnie od wyjściowej wartości UWS nie uzależniając wskazań do biopsji ślinianki od wartości UWS, a od innych objawów klinicznych, sugerujących pZS, szczególnie u osób bez obecności przeciwciał specyficznych anti-SSA.

Prace stanowiące podstawę do ubiegania się tytułu doktora habilitowanego podkreślają wagę aspektu klinicznego pZS oraz potrzebę pozyskiwania rzetelnych danych informujących o częstości występowania choroby oraz cechach jej aktywności. Wpisują się one w zwiększoną w ostatnich latach liczbę publikacji o tej tematyce oraz fakt tworzenia się dużych, międzynarodowych grup badawczych poświęconych tej jednostce chorobowej. Kandydatka jest aktywnym członkiem jednego z takich projektów tj. projektu BIG DATA Sjögren Syndrome kierowanego przez Manuela Ramos-Casals z Hiszpanii i skupiającego badaczy z całego świata zajmujących się pZS.

Dorobek naukowy kandydatki stanowi łącznie 19 prac opublikowanych przed uzyskaniem tytułu dr n.med. (IF 3.315, MNiSW 125) i 36 prac po uzyskaniu tytułu dr n.med. (IF 78.031, MNiSW 1994). Habilitantka jest też współautorem 9 rozdziałów w podręcznikach i 27 doniesień na zjazdach krajowych i zagranicznych.

**Sumaryczny IF wynosi 81.346, punktacja MNiSW 2119.**



Ważnym aspektem aktywności habilitantki jest udział w międzynarodowych gremiach zajmujących się kreowaniem rekomendacji, czy poszerzających informacje na tematy biomedyczne czy epidemiologiczne pZS. Ich efektem jest współautorstwo w pracach kontrybutorskich z punktacją IF 21.696:

1.EULAR recommendations for management of Sjögren syndrome with topical and systemic therapies. M.Ramos-Casals, P.Brito-Zeron, S.Bombardieri (et al.):EULAR-Sjogren Syndrome Task Force Group; (Kontryb.)Agata Sebastian. AnnRheum Dis 2020

2.Large expert-curated database for benchmarking document similarity detection in biomedical literature search. P.Brown, RELISH Consortium, Y.Zhou;(KONTRYB.)Agata Sebastian. Database (Oxford)2019

Dorobek kandydatki charakteryzuje **liczba cytowań 145, w tym 7 autocytowań.**

**Index Hirscha wg Web of Science Core Collection z dnia 17.02.2022 wynosi 5.**

Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Dr med. Agata Sebastian jest od 2016 roku aktywnym członkiem wspomnianego powyżej międzynarodowego projektu BIG DATA Sjögren syndrom przy EULAR, skupiającym osoby zajmujące się pZS (Acar-Denizli N, Kostov B, Ramos-Casals M; Sjögren Big Data Consortium. The Big Data Sjögren Consortium: a project for a new data science era. Clin Exp Rheumatol. 2019 May-Jun;37 Suppl 118(3):19-23). W ramach tej współpracy powstało w wysoko punktowanych pismach 5 wielośrodkowych publikacji z udokumentowanym udziałem habilitantki. Współpraca ta umożliwiła kandydatce udział w tworzeniu ostatnich wytycznych leczenia pierwotnego zespołu Sjögrena, jako grupa robocza: Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S i wsp. EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.

Od 2018 roku jest członkiem RELISH Consortium pod kierownictwem Yaoqi Zhou zbierających dane na temat choroby IgG4-zależnej, w ramach którego opublikowano ważny artykuł: Large expert-curated database for benchmarking document similarity detection in biomedical literature search. Peter Brown, RELISH Consortium, Yaoqi Zhou ; [KONTRYB.] Agata Sebastian. Database (Oxford) 2019.

Od 2012 roku jest członkiem the Emerging Euler NETWORK (EMEUNET) ściśle współpracującą z Europejską Liga do walki z reumatyzmem (EULAR). W latach 2017-03.2021 była reprezentantem Polski w EMEUNET (<https://emeunet.eular.org/members.cfm>).

W ramach aktywności naukowej na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu reprezentując Klinikę Reumatologii i Chorób Wewnętrznych współpracowała z Kliniką Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej, (wspólne publikacje oraz doniesienie zjazdowe) z Katedrą Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej (wspólne publikacje oraz doniesienia zjazdowe), Kliniką Neurologii (wspólne publikacje oraz doniesienia zjazdowe) oraz z Katedrą Morfologii i Embriologii Człowieka (wspólne publikacje).

W ramach współpracy międzyuczelnianej jest współautorką 2 rozdziałów w podręcznikach.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Pracując w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu kandydatka pełni funkcję adiunkta prowadząc zajęcia oraz wykłady dla studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych z kierunku Lekarskiego. Jestem członkiem trzech projektów badawczych, będących obecnie w fazie aktywnej:

1.Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w Polsce, numer projektu WSJ. A270. 20. 001 w ramach Umowy: SZPITALEJEDNOIMIENNE/29/2020 pt. "Znaczenie badań immunoenzymatycznych w ocenie przebytego zakażenia koronawirusem (SARS-CoV-2) oraz ocena możliwości reinfekcji i indukcji chorób autoimmunologicznych u pacjentów z wytworzonymi przeciwciałami" pod kierownictwie profesora dr. hab. n. med. Jerzego Świąkota

2.Projekt w ramach subwencji na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego w 2021r nr SUB.A270.21.032, pt. „Immunizacja u chorych na układowe choroby tkanki łącznej: wpływ stosowania leków modyfikujących na syntezę autoprzeciwciał, odpowiedź poszczepienna na



szczepienie przeciwko COVID-19 u chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu” pod kierownictwem dr n. med. Marty Madej

3. Zespół opracowania raportów klinicznych dotyczących diagnostyki i leczenia chorych na COVID 19 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu – zarządzenie dyrektora USK nr 69/2021 (lider grupy reumatyczno-geriatrycznej) pod kierownictwem profesor dr hab. n. med. Katarzyny Madziarskiej i profesor dr hab. n. med. Ewy Jankowskiej

Jest Promotorem Pomocniczym otwartego obecnie doktoratu lek. med. Michała Sobańskiego pt. „Badania zmian w mózgowiu u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno-kliniczne”. Dr med. Agata Sebastian jest od 2009 roku aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR). Współtworzyła sekcję Młodych Reumatologów PTR i w latach 2014-2017 była zastępcą przewodniczącego sekcji.

#### **Podsumowanie**

Kandydaturę dr med. Agaty Sebastian w sprawie wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk **oceniam pozytywnie**. Kandydatka od początku swojej aktywności zawodowej wykazuje się zainteresowaniem i zdolnościami do przeprowadzania projektów naukowych skutkujących pomimo stosunkowo niedługiego czasu pracy zebraniem pokaźnego i rozpoznawanego na świecie dorobku naukowego. Biegła znajomość języków obcych sprzyja kontaktom międzynarodowym i udziałowi w ważnych międzynarodowych projektach naukowych. W swojej pracy naukowej poświęciła się głównie problematyce pZS, w przypadku którego, w kwestii diagnostyki i leczenia, środowisko reumatologów oczekuje od lat konstruktywnych rozwiązań i zaleceń. Dokonania kandydatki niewątpliwie nas do tego celu przybliżają. Wnoszę zatem do Pana Przewodniczącego i Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu o **dopuszczenie** dr med. Agaty Sebastian do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. zw. dr hab. med.

Włodzimierz Samborski

