

VIDI:

04-04-2024

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNEwpł.
dnia

02-04-2024

dz. RN-BW/

558

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz ocena aktywności naukowej**dr n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej w związku z Jej postępowaniem habilitacyjnym**

Przypadł mi w udziale akademicki obowiązek oceny osiągnięć naukowych dr n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej, przedstawionych w związku z Jej staraniami o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie medycyna.

Dorobek naukowy Kandydatki, w tym cykl prac naukowych - przedłożonych mi do oceny jako główne osiągnięcie w przewodzie habilitacyjnym - wypełnia wymagania stawiane osobom ubiegającym się o awans naukowy na stopień doktora habilitowanego. Poniżej przedstawiam szczegółowe uzasadnienie mojego stanowiska.

Kandydatka ukończyła z wyróżnieniem studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w 2006 r., otrzymując Odznakę Wzorowego Studenta nadaną przez Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 2013 roku uzyskała tytuł specjalisty z zakresu chorób wewnętrznych, a w 2017 roku specjalisty w dziedzinie endokrynologii. Stopień naukowy doktora nauk medycznych otrzymała w 2011 roku na Wydziale Lekarskim Kształcenia Podyplomowego w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami na podstawie rozprawy zatytułowanej „Rola oreksyny A w zaburzeniach metabolicznych u osób chorujących na akromegalię”, promotorem tej pracy był Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski, a rozprawa została wyróżniona. Habilitantka jest zatrudniona jako adiunkt w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Nie ma najmniejszej wątpliwości, iż dr med. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska jest ukształtowanym młodym pracownikiem naukowym, bowiem poza serią pięciu oryginalnych artykułów, które przedłożyła jako osiągnięcie habilitacyjne, jest autorką 49 publikacji [(w tym 38 publikacji ze współczynnikiem oddziaływania (IF)]. Po wyłączeniu 5 prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, dorobek naukowy Kandydatki stanowią 44 artykuły (w tym 33 artykuły z IF) o łącznej punktacji: IF=81,09, punkty MEiN - 1811 (w tym prac oryginalnych - 26, prac poglądowych - 14, opisów przypadków - 7, publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism - 2. Ponadto jest autorem lub współautorem 46 doniesień zjazdowych, w tym 28 na konferencjach międzynarodowych oraz autorem 5 rozdziałów w monografiach naukowych. Sumaryczna liczba punktów IF wynosi 102,43 (punkty MEiN - 2266). Aktualna liczba cytowań prac (bez autocytowań) wynosi 230 (Web of Science Core Collection, stan na 18.08.2023). Indeks Hirscha wynosi 8 (Web of Science Core Collection).

Na osiągnięcie naukowe, które przedłożyła ubiegając się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego, składa się 5 oryginalnych artykułów opublikowane w recenzowanych czasopismach

w latach 2016-2023. Łączna wartość współczynnika IF całego cyklu wynosi 21.34 (punkty MEiN – 455), a tytuł cyklu prac brzmi: „Identyfikacja i ocena przydatności nowych markerów aktywności akromegalii oraz ryzyka rozwoju jej powikłań”.

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi następujące prace:

- 1) **A. Jawiarczyk-Przybyłowska**, J. Halupczok-Żyła, M. Bolanowski: Soluble α -Klotho - a new marker of acromegaly? *Endokrynol Pol* 2016;67:390-396. doi: 10.5603/EP.a2016.0048.
- 2) **A. Jawiarczyk-Przybyłowska**, J. Halupczok-Żyła, K. Kolačkov, Ł. Gojny, A. Zembska, M. Bolanowski: Association of vitamin D receptor polymorphisms with activity of acromegaly, vitamin D status and risk of osteoporotic fractures in acromegaly patients. *Front Endocrinol* 2019;10:643. DOI:10.3389/fendo.2019.00643.
- 3) **A. Jawiarczyk-Przybyłowska**, D. Szcześniak, M. Ciułkiewicz, M. Bolanowski, J. Rymaszewska: Importance of illness acceptance among other factors affecting quality of life in acromegaly. *Front Endocrinol* 2020;10:899. doi:10.3389/fendo.2019.00899.
- 4) **A. Jawiarczyk-Przybyłowska**, J. Halupczok-Żyła, J. Syrycka, A. Zembska, J. Kuliczowska-Płaksej, M. Bolanowski: Trabecular bone score and osteoprotegerin as useful tools in the assessment of bone deterioration in acromegaly. *Front Endocrinol* 2022;13:862845. doi:10.3389/fendo.2022.862845.
- 5) **A. Jawiarczyk-Przybyłowska**, J. Kuliczowska-Płaksej, K. Kolačkov, A. Zembska, J. Halupczok-Żyła, M. Rolla, M. Miner, M. Kałużny, M. Bolanowski: *FTO* gene polymorphisms and their roles in acromegaly. *Int J Molecul Sci* 2023;24:10974. <https://doi.org/10.3390/ijms241310974>

Chciałbym przedstawić swoją opinię na temat zagadnień poruszanych przez doktor Aleksandrę Jawiarczyk-Przybyłowską w cyklu habilitacyjnym.

Po obszernym wprowadzeniu w tematykę akromegalii, Autorka przedstawiła problemy badawczo-kliniczne, które Jej zdaniem mają szczególne znaczenie:

1. poszukiwanie nowych markerów aktywności akromegalii;
2. ocena wpływu polimorfizmów genu receptora witaminy D3 (*VDR*) na ryzyko wystąpienia osteoporozy i poszukiwanie nowych metod diagnostycznych oraz nowych markerów w celu szybszej identyfikacji zaburzeń w tkance kostnej u pacjentów z akromegalią (ocenie podlegał również wpływ aktywności choroby na stan tkanki kostnej);
3. uwzględnienie oceny jakości życia w zakresie kontroli aktywności i skuteczności leczenia akromegalii;
4. określenie związku polimorfizmów genu *FTO* (fat mass and obesity-associated gene) z występowaniem powikłań metabolicznych w zakresie gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej, również w odniesieniu do aktywności akromegalii.

Pierwsza publikacja dotyczyła oceny stężenia białka Klotho (sKlotho – rozpuszczalne Klotho) w surowicy u pacjentów z akromegalią w zależności od aktywności choroby, a także

w porównaniu z grupą kontrolną. Habilitantka wywnioskowała, że białko sKlotho może być nowym, niezależnym markerem aktywnej akromegalii. Ponadto, podwyższone stężenie białka sKlotho w przypadku aktywnej akromegalii może być również wyrazem mechanizmu adaptacyjnego, pozwalającego na zmniejszone działanie nadmiaru IGF-1. Białko sKlotho może być odpowiedzialne za hamowanie aktywności receptora IGF-1.

W innych pracach (*Front Endocrinol* 2019;10:643 oraz *Front Endocrinol* 2022;13:862845) Habilitantka dokonała oceny wpływu polimorfizmów genu receptora witaminy D3 (VDR, vitamin D receptor) na ryzyko wystąpienia osteoporozy oraz poszukiwania nowych metod diagnostycznych oraz nowych markerów do szybszej identyfikacji zaburzeń w tkance kostnej u pacjentów z akromegalią.

Kandydatka w sposób obszerny scharakteryzowała gen VDR. W pracy oceniła cztery polimorfizmy genu VDR, których nazwy pochodzą od enzymów restrykcyjnych, służących do ich identyfikacji: *FokI* (rs107035819) położonego w części kodującej w kodonie START, *BsmI* (rs1544410), *Apal* (rs7975232), *TaqI* (rs731236) położonych w części sekwencji 3'-UTR, odpowiedzialnej za stabilność powstałego mRNA. Badania sugerują możliwą rolę genotypu ff (*FokI*) w aspekcie wpływu na skuteczność leczenia akromegalii, jak i wpływu na lepszą jakość kości. Ponadto obecność polimorfizmów tt (*TaqI*), aa (*Apal*) i bb (*BsmI*) genu VDR może być związana z lepszą jakością kości i mikroarchitekturą tkanki kostnej [wyższą wartością TBS (trabecular bone score)], co prowadzi do mniejszego ryzyka złamań osteoporotycznych u pacjentów z akromegalią. TBS może być użytecznym narzędziem do przewidywania ryzyka złamań u pacjentów chorujących na akromegalię.

Wyniki uzyskane w omawianej pracy skłoniły Autorkę do przeprowadzenia kolejnego badania, w którym oceniła stan kości (wartości BMD i TBS) u pacjentów z akromegalią pod kątem aktywności choroby i w porównaniu z grupą kontrolną (*Front Endocrinol* 2022;13:862845). W omawianej pracy Kandydatka przeanalizowała także stężenia ludzkiego usieciowanego N-teloptydu kolagenu typu I, osteokalcyny oraz osteoprotegeryny oraz ich związek z BMD i TBS. Oceniała również, czy istnieje związek między aktywnością akromegalii, a stanem kości. Uzyskane wyniki udokumentowały, że pacjenci z akromegalią mają niższe wartości TBS. Badanie potwierdziło, że pacjenci z akromegalią mają zmienioną mikrostrukturę kości, na co wskazuje zmniejszona wartość TBS niezależnie od aktywności choroby i wartości BMD. Doktor Jawiarczyk-Przybyłowska podkreśla, że TBS może być więc dobrym narzędziem diagnostycznym, które pozwala na przewidywanie ryzyka złamań u pacjentów z akromegalią, z czym trudno się nie zgodzić. Dodatkowo podaje, że osteoprotegeryna może być markerem destrukcji mikrostruktury kości, choć potwierdzenie tej tezy wymaga dalszych badań.

W kolejnej pracy (*Front Endocrinol* 2020;10:899) Habilitantka oceniła jakość życia pacjentów i zaproponowała włączenie tego parametru do kontroli aktywności i skuteczności leczenia akromegalii. Celem pracy była analiza występowania różnych czynników psychologicznych u pacjentów

chorujących na akromegalię oraz ocena ich związku z jakością życia w kontekście kontroli choroby. Praca oparta była o analizę wielu odpowiednich kwestionariuszy, służących do wielokierunkowej oceny jakości życia oraz akceptacji choroby. Analiza stężenia hormonu wzrostu i IGF-1 może być uznanym parametrem służącym do oceny skuteczności leczenia. Niemniej jednak uzyskanie kontroli biochemicznej nie może być traktowane jako jedyna miara sukcesu leczenia. Przeprowadzone badania wyraźnie wskazują na konieczność innego postrzegania pacjentów z chorobą dobrze kontrolowaną i niekontrolowaną. Pacjenci z akromegalią mają gorszą jakość życia. Habilitantka stwierdziła, iż u pacjentów z niekontrolowaną akromegalią, dążenie do uzyskania kontroli biochemicznej wydaje się ważniejsze dla ich jakości życia, podczas gdy u pacjentów z kontrolowaną akromegalią, fundamentalną rolę w jakości życia odgrywają czynniki natury psychologicznej, jak, przede wszystkim akceptacja choroby.

Ostatnia praca z cyklu (*Int J Molecul Sci* 2023;24:10974) dotyczy identyfikacji związku polimorfizmów genu *FTO* z występowaniem powikłań metabolicznych w zakresie gospodarki lipidowej i węglowodanowej, również w aspekcie aktywności akromegalii. Dodatkowo oceniano związek polimorfizmów genu *FTO* z funkcją osi GH i IGF-1. Celem pracy było określenie związku czterech polimorfizmów genu *FTO* (rs1121980, rs1421085, rs9930506, rs9939609) z wybranymi parametrami metabolizmu lipidów i glukozy oraz stężeniami IGF-1 i GH w grupie chorych na akromegalię porównywanych do grupy kontrolnej. Wyniki tego badania sugerują występowanie związku pomiędzy polimorfizmem genu *FTO*, a metabolizmem lipidów u pacjentów z akromegalią i są zgodne z wynikami wcześniejszych badań przeprowadzanych na różnych populacjach pacjentów. Może to sugerować związek polimorfizmu genu *FTO* z wyższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z akromegalią, a także może świadczyć o związku genu *FTO* ze stężeniem IGF-1. Zatem, polimorfizm genu *FTO* przypuszczalnie wpływa lub modyfikuje syntezę lub wydzielanie IGF-1.

Podsumowując uzyskane wyniki Habilitantka stwierdza, że istnieje potrzeba poszukiwania nowych markerów diagnostycznych, które pozwolą, obok oceny stężenia IGF-1 i GH, na diagnostykę akromegalii jak i późniejszą ocenę skuteczności leczenia, zwłaszcza jeśli występuje niezgodność stężeń IGF-1 i GH. Jednym z takich markerów może być ocena stężenia białka sKlotho. Habilitantka stwierdza, iż ogromną rolę odgrywa skrupulatne wykrywanie powikłań akromegalii i również ich aktywne leczenie. Jednym z nowych narzędzi diagnostycznych może być TBS, który pozwala na prognozowanie ryzyka złamań u pacjentów z akromegalią, niezależnie od BMD. Także inne markery, które umożliwiają szybszą diagnostykę choroby były przedmiotem zainteresowań Habilitantki. Doktor Jawiarczyk-Przybyłowska oceniała polimorfizmy genu *VDR*, jak i badała stężenie osteoprotegeryny jako markera destrukcji mikrostruktur kości. W badaniach Doktor Jawiarczyk-Przybyłowskiej analiza związku między polimorfizmami genu *FTO*, a metabolizmem lipidów sugeruje, że gen *FTO* może być

związany z wyższym ryzykiem choroby serca i naczyń u pacjentów z akromegalią. Przedstawione wyniki badań sugerują również, iż istnieje związek między polimorfizmami genu *FTO*, a stężeniem IGF-1. Zatem, gen *FTO* może wpływać na syntezę IGF-1 bądź ją modyfikować. Wyniki badań kolejnej pracy dr Jawiarczyk-Przybyłowskiej wskazują, że ocena jakości życia u pacjentów z akromegalią, poza wyrównaniem hormonalnym/biochemicznym, powinna stać się jedną z kluczowych metod w monitorowaniu skuteczności leczenia.

Pozostałe kierunki badań doktor Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej, poza przedstawionym osiągnięciem habilitacyjnym, można podzielić na pięć głównych obszarów zainteresowań: 1) aspekty diagnostyczne i terapeutyczne nowotworów neuroendokrynych, 2) osteoporoza w chorobach przysadki, 3) różnorodność manifestacji klinicznych chorób endokrynologicznych, 4) zastosowanie nowoczesnej diagnostyki genetycznej w chorobach układu dokrewnego oraz 5) wpływ infekcji SARS-CoV-2 na układ dokrewny.

Habilitantka współpracuje z licznymi ośrodkami zagranicznymi i polskimi, m.in. z Prof. Martą Korbonits - w aspekcie diagnostyki genetycznego podłoża guzów przysadki, Prof. Martinem Bidlingmaier - w zakresie poszerzenie diagnostyki biochemicznej i hormonalnej pacjentów, z Prof. Mathiasem Strowskim - w celu poszerzenie możliwości diagnostycznych, Prof. Grzegorzem Zielińskim - w zakresie diagnostyki i leczenia operacyjnego pacjentów z gruczolakami przysadki oraz z Prof. Przemysławem Witkiem - w zakresie optymalizacji leczenia pacjentów z guzami przysadki. Wyrazem tej współpracy są liczne publikacje naukowe.

Doktor Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska jest pierwszym autorem lub współautorem wielu wystąpień na zjazdach krajowych, jak i międzynarodowych.

Habilitantka miała istotny udział w różnorodnych projektach badawczych. Była kierownikiem 2 grantów dla młodych naukowców oraz kierownikiem grantu uczelnianego w latach 2015-2017 pt.: „Rola wybranych markerów w ocenie aktywności akromegalii z jednoczesną analizą podłoża genetycznego agresywności i inwazyjności guza przysadki i ryzyka jego rodzinnego występowania”. Jako współbadacz uczestniczyła w 6 projektach badawczych. Jest laureatką 4 nagród Rektora – trzech za osiągnięcia naukowe (za 2020 r. i 2021 r.) i jednej za osiągnięcia dydaktyczne (za 2021 r.). Doktor Jawiarczyk-Przybyłowska brała udział w licznych warsztatach i szkoleniach międzynarodowych. Była promotorem pomocniczym pracy doktorskiej Jowity Halupczok-Żyły z Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, UM we Wrocławiu.

Od 2007 roku, początkowo w ramach studiów doktoranckich, a od 2010 roku w ramach etatu akademickiego jest zaangażowana w prowadzenie zajęć dydaktycznych w zakresie chorób wewnętrznych zarówno ze studentami polskimi oraz anglojęzycznymi. Jest współautorem rozdziałów podręcznika „Endokrynologia Kliniczna” pod red. Prof. A. Milewicz i aktualizacji tego podręcznika w formie e-booka pod red. Prof. M. Bolanowskiego oraz autorem rozdziałów w skrypcie

dla studentów. Jest aktualnie kierownikiem specjalizacji dwóch rezydentów (z endokrynologii i z chorób wewnętrznych).

Doktor Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska już jako studentka otrzymywała zaszczytne wyróżnienia, m.in. *Primus Inter Pares – Primus Expert*, a następnie - już jako młoda lekarka - nagrodę Prezydenta Wrocławia – *Indoneus Medicus* (2008) za najlepiej zdany Lekarski Egzamin Państwowy, nagrodę Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego dla Młodego Badacza (2014) i liczne nagrody Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Posiada bogaty dorobek naukowy, przedstawiła bardzo ciekawe i wartościowe osiągnięcie habilitacyjne, ma duże doświadczenie dydaktyczne, jest uznanym specjalistą w zakresie endokrynologii i znakomitym lekarzem, o czym mogłem przekonać się podczas Jej egzaminu specjalizacyjnego z endokrynologii. Ponadto jest zatrudniona w Klinice, która jest uznanym ośrodkiem naukowym w zakresie badań akromegalii i innych chorób przysadki.

Stwierdzam, że Doktor Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska spełnia ustawowe warunki przyznania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w art. 219, ust. 1, pkt 2, lit. b) ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (*Dz. U. 2020, Nr 85, z późn. zm*). Zatem, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej do dalszych etapów procedury habilitacyjnej. Jednocześnie informuję, iż podczas posiedzenia Komisji powołanej w sprawie postępowania habilitacyjnego Kandydatki, będę głosował za przyznaniem Jej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Łódź, dn. 28.03.2024


Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński
Specjalista chorób wewnętrznych,
endokrynologii
oraz endokrynologii i diabetologii dziecięcej
3764488
tel. 698 132 657