

Udwi 30.04.2024
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzena Podhorska-Okołów

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	25-04-2024
L. dz. RN-BM/	719

Kraków, 04.04.2024

Aleksandra Gilis-Januszewska

Katedra i Klinika Endokrynologii

Uniwersytet Jagielloński Collegium, Medicum

w Krakowie

**Recenzja osiągnięć naukowych oraz aktywności naukowej dr n. med.
Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej przygotowana dla celów
postępowania habilitacyjnego.**

1. Przygotowanie zawodowe i osiągnięcia naukowe.

Dr n. med. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska jest absolwentką Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, którą ukończyła z wyróżnieniem w 2006 roku.

W 2011 r. uzyskała stopień doktora nauk medycznych Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Rola oreksyny A w zaburzeniach metabolicznych u osób chorujących na akromegalię”.

Jest specjalistą w zakresie chorób wewnętrznych i endokrynologii.

Od 2007 r. jest pracownikiem Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Oprócz czynnej pracy na oddziale, bierze udział w badaniach klinicznych w zakresie akromegalii, zespołu Cushinga, niedoboru hormonu wzrostu. W ramach pracy ambulatoryjnej prowadzi również chorych w ramach Programów Lekowych (akromegalia, zespół Cushinga, niedobór hormonu wzrostu).

2. Ocena zbioru prac włączonych do opracowania habilitacyjnego.

Zbiór prac przedstawionych przez dr n. med. Aleksandrę Jawiarczyk-Przybyłowską jako swoje osiągnięcie naukowe do oceny w postępowaniu habilitacyjnym obejmuje pięć publikacji, w których jest pierwszą autorką i autorem korespondencyjnym. Prace te powstały we współpracy z grupą współautorów, co wskazuje na trwałość realizowanej współpracy przy realizacji projektu.

1. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Jowita Halupczok-Żyła, Marek Bolanowski
Soluble α -Klotho - a new marker of acromegaly? *Endokrynologia Polska* 2016;67(4):390-6. doi: 10.5603/EP.a2016.0048. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27387242.

IF= 1,341; MEiN = 15,

2. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Jowita Halupczok-Żyła, Katarzyna Kolačkov, Łukasz Gójny, Agnieszka Zembska, Marek Bolanowski

Association of vitamin D receptor polymorphisms with activity of acromegaly, vitamin D status and risk of osteoporotic fractures in acromegaly patients. *Frontiers in Endocrinology* 2019 Vol.10 art.643 [8 s.], DOI:10.3389/fendo.2019.00643. PMID: 31616375; PMCID: PMC6768940.

IF= 3,644; MEiN= 100

3. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Dorota Szcześniak, Marta Ciułkiewicz, Marek Bolanowski, Joanna Rymaszewska.

Importance of illness acceptance among other factors affecting quality of life in acromegaly.

Frontiers in Endocrinology 2020 Vol.10 art.899 [10 s.], DOI:10.3389/fendo.2019.00899

IF= 5,555; MEiN=100

4. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Jowita Halupczok-Żyła Jowita, Joanna Syrycka Agnieszka Zembska, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Marek Bolanowski

Trabecular bone score and osteoprotegerin as useful tools in the assessment of bone deterioration in acromegaly. *Frontiers in Endocrinology* 2022, Vol. 13, pp. art.862845 [9 s.], DOI:10.3389/fendo.2022.862845

IF= 5,2; MEiN = 100

5. Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Katarzyna Kolačkov, Agnieszka Zembska, Jowita Halupczok-Żyła, Małgorzata Rolla, Michał Miner, Marcin Kałużny, Marek Bolanowski

FTO gene polymorphisms and their roles in acromegaly. *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 13: 10974., <https://doi.org/10.3390/ijms241310974>

IF= 5,6; MEiN = 140

Wszystkie publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

Łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* dla powyższego cyklu publikacji wynosi **21.340.**

3. Omówienie cyklu prac przedstawionych przez Kandydatkę, jako osiągnięcie habilitacyjne.

Cykl publikacji jest spójny tematycznie i bezpośrednio związany z tematem rozprawy habilitacyjnej pn.: „Identyfikacja i ocena przydatności nowych markerów aktywności akromegalii oraz ryzyka rozwoju jej powikłań”. Obejmuje zagadnienia dotyczące aktywności akromegalii i oceny ryzyka wystąpienia powikłań akromegalii, możliwości poszukiwania i wykorzystania nowych markerów w diagnostyce i leczeniu, w celu szybszej identyfikacji i poprawy skuteczności leczenia. Wstępne wyniki badań zostały przedstawione przez Autorkę na wielu międzynarodowych konferencjach naukowych.

Autorka jasno sformułowała główne cele pracy jako:

1. Poszukiwanie nowych markerów aktywności akromegalii.
2. Ocena wpływu polimorfizmu genu receptora witaminy D3 (VDR, vitamin D receptor) na ryzyko wystąpienia osteoporozy i poszukiwania nowych metod diagnostycznych oraz nowych markerów do szybszej identyfikacji zaburzeń w tkance kostnej u pacjentów z akromegalią. Dodatkowo oceniany był wpływ aktywności choroby na stan tkanki kostnej.
3. Uwzględnienie oceny jakości życia w zakresie kontroli aktywności i skuteczności leczenia akromegalii.
4. Określenie związku polimorfizmu genu FTO (fat mass and obesity-associated gene) z występowaniem powikłań metabolicznych w zakresie gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej, również w aspekcie aktywności akromegalii. Dodatkowo ocena związku polimorfizmu genu FTO z funkcją osi GH i IGF-1.

W pierwszej pracy: „**Soluble α -Klotho - a new marker of acromegaly?**” Autorka zaprezentowała wyniki oceny stężenia białka Klotho w surowicy u pacjentów z akromegalią w odniesieniu do aktywności choroby a także w porównaniu z grupą kontrolną.

Wykazano, że stężenie sKlotho jest podwyższone u pacjentów z aktywną akromegalią i ulega normalizacji po skutecznym leczeniu. Zaobserwowano pozytywną korelację białka sKlotho z stężeniem IGF-1.

Na podstawie wyników Autorzy sugerują zastosowanie oznaczenia białka sKlotho jako nowego, niezależnego markera aktywnej akromegalii. W badaniu nie wykazano zależności stężenia badanego

markera z takim czynnikami jak wiek, płeć czy BMI, co wg. Autorów może wskazywać na autonomię guzów somatotropowych w zakresie stymulacji sekrecji białka sKlotho.

W pracy **“Association of vitamin D receptor polymorphisms with activity of acromegaly, vitamin D status and risk of osteoporotic fractures in acromegaly patients”** oceniano możliwość wpływu polimorfizmu genu VDR na przebieg akromegalii. Ponadto oceniano związek występowania poszczególnych polimorfizmów genu VDR z parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej i z jakością kości wyrażoną w wartościach wskaźnika TBS i ryzykiem złamania.

Wyniki przeprowadzonej pracy sugerują możliwą rolę genotypu ff (*FokI*) na skuteczność leczenia akromegalii oraz na lepszą jakość kości. Wykazano również, że obecność polimorfizmów tt (*TaqI*), aa (*Apal*) i bb (*BsmI*) genu VDR może być związana z lepszą jakością kości i mikroarchitekturą tkanki kostnej, tj. wyższym TBS, co prowadzi do mniejszego ryzyka złamań osteoporotycznych u pacjentów z akromegalią. Autorzy podkreślają, że TBS może być użytecznym narzędziem do przewidywania ryzyka złamań u pacjentów chorujących na akromegalię.

W kolejnej pracy **„Trabecular bone score and osteoprotegerin as useful tools in the assessment of bone deterioration in acromegaly”** oceniano wartości BMD i TBS u pacjentów z akromegalią w porównaniu z grupą kontrolną pod kątem aktywności choroby, stężenia ludzkiego usieciowanego N-telopeptydu kolagenu typu I, osteokalcyny, osteoprotegeryny oraz ich związek z BMD i TBS. Oceniano również związek między aktywnością akromegalii a stanem kości.

W pracy tej wykazano, że pacjenci z akromegalią mają niższe wartości TBS. Wykazano również, na podstawie badania TBS, że większość pacjentów z akromegalią miała upośledzoną mikroarchitekturę kości i była w grupie wysokiego ryzyka złamań. Autorzy wskazują na to, że TBS i BMD odzwierciedlają różne cechy kości, co tłumaczy dlaczego u pacjentów z akromegalią występują złamania, pomimo prawidłowych wartości BMD. Najniższa wartość TBS była obserwowana u pacjentów z dobrze kontrolowaną akromegalią. Autorzy podkreślają potrzebę długoterminowej kontroli stanu kości u pacjentów z akromegalią, nawet pomimo kontroli aktywności choroby.

Autorzy wskazują na wartość oceny TBS, jako dobrego narzędzia diagnostycznego do przewidywania ryzyka złamań u pacjentów z akromegalią, podczas gdy osteoprotegeryna może być markerem destrukcji mikrostruktury kości. Autorzy postulują prowadzenie dalszych badań nad określeniem związku między niektórymi czynnikami takimi jak TBS, stężeniami GH i IGF-1 w surowicy, czasem trwania choroby, wiekiem, płcią w celu określenia najważniejszych markerów oceny ryzyka złamań.

Celem kolejnej pracy „ **Importance of illness acceptance among other factors affecting quality of life in acromegaly**” była analiza występowania różnych czynników psychologicznych u pacjentów chorujących na akromegalię oraz ocena ich związku z jakością życia i kontrolą choroby. W badaniu wykorzystano uznane i zwalidowane instrumenty kwestionariuszowe do oceny jakości życia i akceptacji choroby. W badaniu potwierdzono gorszą jakość życia pacjentów z akromegalią. Pomimo braku różnic w jakości życia w zależności od stopnia kontroli akromegalii, wykazano wyraźną różnicę w zakresie parametrów, które ją warunkują i na nią wpływają. Ponadto stwierdzono, że u pacjentów z niekontrolowaną akromegalią dążenie do uzyskania kontroli biochemicznej wydaje się ważniejsze dla jakości ich życia, podczas gdy u pacjentów z kontrolowaną akromegalią fundamentalną rolę w jakości życia odgrywają zmienne psychologiczne i akceptacja choroby. Autorzy podkreślają, że włączenie oceny akceptacji choroby przez chorego do rutynowej oceny podczas kontroli pacjenta z akromegalią byłoby ważnym aspektem poprawy opieki nad pacjentem i wzmacniałoby relację lekarz – pacjent.

W ostatniej pracy składającej się na cykl „**FTO gene polymorphisms and their roles in acromegaly**” oceniano związek 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. Autorzy podkreślają, że wyniki badań wskazują na występowanie związku pomiędzy polimorfizmem genu *FTO* a metabolizmem lipidów u pacjentów z akromegalią, co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań i może sugerować związek polimorfizmu genu *FTO* z wyższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z akromegalią. Związek genu *FTO* z stężeniem IGF-1, może sugerować, że polimorfizm genu *FTO* wpływa lub modyfikuje syntezę bądź sekrecję IGF-1.

Przedstawione w niniejszym autoreferacie publikacje stanowiące główne osiągnięcie naukowe dr. n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej stanowią nowatorski, konsekwentny, wielokierunkowy, oparty o wcześniejsze doświadczenia naukowe Kandydatki cykl prac, którego wyniki mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki, leczenia i monitorowania skuteczności leczenia akromegalii i jej powikłań z uwzględnieniem poprawy jakości życia pacjentów. Badania Kandydatki potwierdzają konieczność wielokierunkowego i całościowego podejścia do pacjentów chorujących na akromegalię.

Podsumowując, należy podkreślić znaczenie i aktualność głównego kierunku badań naukowych Kandydatki przedstawionych w cyklu prac habilitacyjnych dla rozwoju współczesnej medycyny, szczególnie w zakresie diagnostyki i leczenia akromegalii.

4. Ocena innych, poza osiągnięciem habilitacyjnym, prac i aktywności naukowych dr n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej

Wiele spośród publikacji Kandydatki, których nie ujęła w przedstawianym osiągnięciu habilitacyjnym dotyczy także aspektów klinicznych, psychologicznych i molekularnych, w tym zagadnień diagnostyki i leczenia akromegalii, innych chorób przysadki i osteoporozy wtórnej do tych chorób. Zwraca uwagę wyróżniająca się konsekwencja i wielokierunkowość poszukiwań naukowych Kandydatki.

Kandydatka była kierownikiem grantu uczelnianego: „Rola wybranych markerów w ocenie aktywności akromegalii z jednoczesną analizą podłoża genetycznego agresywności i inwazyjności guza przysadki i ryzyka jego rodzinnego występowania” oraz współbadaczem w badaniach „Ocena wskaźnika kości beczkowej i jego związek z wybranymi markerami obrotu kostnego oraz zagrożeniem wystąpienia złamań u pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi prowadzącymi do wtórnej osteoporozy”, „Ocena wybranych parametrów metabolicznych oraz ryzyka sercowo-naczyniowego w chorobach endokrynologicznych”, „Ocena zaburzeń funkcji układu endokrynnego i ich trwałości u chorych po przechorowaniu COVID-19”, „Polimorfizm wybranych genów związanych z metabolizmem w otyłości, a przebieg infekcji SARS-CoV-2” oraz „Nowe biomarkery powikłań sercowo-naczyniowych oraz jakość życia u pacjentów z chorobami przysadki”. Ponadto była współbadaczem w projektach badawczo-naukowych wyłonionych w ramach konkursu na działalność badawczą jednostek.

Pozostałe kierunki zainteresowań badawczych Kandydatki wiążą się z jej aktywnością w innych obszarach endokrynologii i znalazły potwierdzenie w publikacjach dotyczących zaburzeń funkcji przysadki, badań genetycznych w chorobach endokrynnych i guzów neuroendokrynnych.

W dorobku publikacyjnym Autorki znajdują się zarówno prace oryginalne, pogładowe, jak i opisy przypadków, wskazujące ważną kwalifikację dla samodzielnego pracownika nauki.

Prezentacje zjazdowe i publikacje Kandydatki były wielokrotnie nagradzane, w tym przez European Society of Endocrinology i Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne.

5. Dodatkowe osiągnięcia naukowe, poza cyklem prac składających się na główne osiągnięcie habilitacyjne

Dorobek naukowy kandydatki obejmuje 49 publikacji (w tym 38 publikacji z IF). Poza cyklem habilitacyjnym, w 7 pracach jako pierwszy autor i autor korespondencyjny, poza tym w 2 kolejnych pracach jako autor korespondencyjny, w 3 publikacjach jako ostatni autor, pierwszy autor w 2 rozdziałach monografii.

Po wyłączeniu 5 prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, dorobek naukowy stanowią 44 artykuły (w tym 33 artykuły z IF) o łącznej punktacji:

IF=81,086 MEiN = 1811,0; w tym:

- prac oryginalnych – 26,
- prac poglądowych – 14,
- opisów przypadków – 7,
- publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism - 2

Kandydatka jest autorem lub współautorem 46 doniesień zjazdowych (plakaty), w tym 28 na konferencjach międzynarodowych oraz autorem 5 rozdziałów w monografiach naukowych.

Sumaryczna punktacja wynosi **IF= 102,426 (MEiN = 2266,0)**

Aktualna liczba cytowań prac (bez autocytowań) wynosi **230** (wg WEB of Science Core Collection, stan na 18.08.2023)

Indeks Hirscha wynosi **8** (wg. WEB of Science Core Collection, stan na 18.08.2023)

6. Ocena innych aktywności naukowo-organizacyjnych i dydaktycznych dr n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej.

Do aktywności naukowo-organizacyjnych dr n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej należy zaliczyć jej wieloletni udział w grupie badawczej zajmującej się badaniami nad chorobami przysadki, w tym przede wszystkim akromegalią i jej powikłaniami, innymi chorobami

endokrynnymi i nowotworami neuroendokrynnymi, o czym świadczą publikacje powstające w ramach wspólnych badań.

Kandydatka realizowała zadania dydaktyczne nauczyciela akademickiego w pracy ze studentami Wydziału Lekarskiego w polskiej i angielskiej wersji językowej w zakresie endokrynologii i chorób wewnętrznych.

Była kierownikiem procesu specjalizacji lekarzy w zakresie endokrynologii i chorób wewnętrznych. Pełni funkcje sekretarza Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. W latach 2016-2021 była wiceprzewodniczącą Klubu Młodych Endokrynologów przy Polskim Towarzystwie Endokrynologicznym.

7. Podsumowanie recenzji.

Po wnikliwej ocenie dostępnych materiałów dokumentujących osiągnięcia i aktywność naukową **dr n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej** potwierdzam, że Kandydatka spełnia wszystkie formalne oraz zwyczajowe wymogi niezbędne do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

Wobec powyższego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o zakwalifikowanie Pani dr n. med. Aleksandry Jawiarczyk-Przybyłowskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego z pełnym uznaniem jej **wyróżniających się osiągnięć oraz aktywności naukowej** za właściwe i spełniające dla nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

Dr hab. Aleksandra Gilis-Januszewska prof. UJ

