

dr hab. n. med. Małgorzata Bednarska-Makaruk  
Zakład Genetyki  
Instytut Psychiatrii i Neurologii

### **Recenzja**

**osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego i działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr n. med. Marii Jędrzejowskiej, wykonana na podstawie decyzji Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 10.06.2019r.**

Ocenę osiągnięcia naukowego oraz całokształtu pozostałego dorobku oparłam na podstawie dokumentów dostarczonych przez Jednostkę wskazaną przez Habilitantkę do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego – Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk.

Są to następujące dokumenty:

- 1) Kopia dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora;
- 2) Autoreferat przedstawiający opis dorobku naukowego w języku polskim;
- 3) Autoreferat przedstawiający opis dorobku naukowego w języku angielskim;
- 4) Ankieta dorobku, zawierająca wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej, odbytych stażach i popularyzacji nauki;
- 5) Kopie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego;
- 6) Oświadczenia współautorów publikacji;
- 7) Analiza bibliometryczna sporządzona przez Bibliotekę Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN;
- 8) Kopie pozostałych publikacji.

#### **Przebieg pracy zawodowej:**

Pani dr n. med. Maria Jędrzejowska ukończyła studia na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie w 1995r. W 2003r. otrzymała tytuł doktora nauk medycznych z zakresu medycyny z wyróżnieniem w postępowaniu, które odbyło się przed Radą Naukową Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie na podstawie rozprawy „Dosiebny dziecięcy i młodzieńczy rdzeniowy zanik mięśni – podłoże molekularne a fenotyp choroby”. Promotorem rozprawy była prof. Irena Hausmanowa-Petrusewicz.

W 1998r. Habilitantka uzyskała tytuł specjalisty I stopnia z neurologii, a w 2009r. specjalisty genetyki klinicznej.

Dr Jędrzejowska od 1998r. pracuje w Zespole Badawczo-Lecznicznym Chorób Nerwowo-Mięśniowych (od 2005r. Zespół Nerwowo-Mięśniowy) Instytutu Medycyny

Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie najpierw na stanowisku asystenta, a od 2009r. do chwili obecnej na stanowisku adiunkta.

Na podkreślenie zasługuje wieloletnie doświadczenie kliniczne Habilitantki w zakresie diagnostyki i leczenia chorób nerwowo-mięśniowych. Od 1998r. prowadzi konsultacje i opiekę nad chorymi z chorobami nerwowo-mięśniowymi w IMDiK PAN. Jednocześnie od 2009r. pracuje w Poradni Genetycznej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” jako genetyk kliniczny.

### **Ocena formalna**

Osiągnięcie naukowe Pani dr n. med. Marii Jędrzejowskiej tworzy „cykl publikacji powiązanych tematycznie”, gdyż dotyczą one badań klinicznych, epidemiologicznych i molekularnych zarówno w postaci klasycznej jak i w bardzo rzadkich postaciach rdzeniowego zaniku mięśni – jednej z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych chorób nerwowo-mięśniowych. Na osiągnięcie składa się siedem artykułów opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Stwierdzam, więc, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe spełnia wymogi określone w Art. 16 Ustawy z dnia 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003r. nr 65, poz. 595 ze zm. Dz. U. z 2005r. nr 164, poz. 1365, z 2010r. nr 96, poz. 620, nr 182, poz. 1228, z 2011r. nr 84, poz. 455).

Dołączone do osiągnięcia naukowego oświadczenia większości współautorów są poprawnie sformułowane i pozwalają ocenić wkład Habilitantki oraz innych autorów w powstanie powyższych artykułów. Pozostałe materiały, niewchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały prawidłowo i starannie przygotowane.

Stwierdzam, że dostarczone osiągnięcie naukowe i pozostałe materiały spełniają wymogi formalne.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Osiągnięcie naukowe Pani dr n. med. Marii Jędrzejowskiej pod tytułem „Korelacje genotypowo-fenotypowe w rdzeniowym zaniku mięśni, z uwzględnieniem form rzadkich” stanowi zbiór siedmiu artykułów (6 prac oryginalnych i 1 praca kazuistyczna) opublikowanych w latach 2009-2019. Wszystkie te prace są tematycznie spójne, a ich treść jest adekwatna do tytułu osiągnięcia. Wszystkie artykuły ukazały się w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny IF czasopism, w których ukazały się publikacje wynosi 18.211, punktacja KBN/MNiSW: 184. Habilitantka jest pierwszą autorką we wszystkich siedmiu publikacjach, a jej wkład w powstanie tych publikacji był wiodący i został oceniony na 60-90%.

W skład cyklu weszły następujące publikacje:

- 1) **Jędrzejowska M**, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I. Phenotype modifiers of spinal muscular



atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. Acta Biochim Pol 2009; 56(1):103-8.

**IF: 1,262; KBN/MNiSW: 20, udział własny Habilitantki 80%.**

- 2) **Jędrzejowska M**, Borkowska J, Zimowski J, Kostera-Pruszczyk A, Milewski M, Jurek M, Sielska D, Kostyk E, Nyka W, Zaremba J, Hausmanowa-Petrusewicz I. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. Eur J Hum Genet 2008; 16(8):930-4.

**IF: 3,925; KBN/MNiSW: 27, udział własny Habilitantki 80%.**

- 3) **Jędrzejowska M**, Gos M, Zimowski JG, Kostera-Pruszczyk A, Ryniewicz B, Hausmanowa-Petrusewicz I. Novel point mutations in survival motor neuron 1 gene expand the spectrum of phenotypes observed in spinal muscular atrophy patients. Neuromuscul Disord 2014; 24(7):617-23.

**IF: 2,638; KBN/MNiSW: 30, udział własny Habilitantki 80%.**

- 4) **Jędrzejowska M**, Milewski M, Zimowski J, Zagożdżon P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland - more frequent than predicted? Neuroepidemiology 2010; 34(3):152-7.

**IF: 2,482; KBN/MNiSW: 32, udział własny Habilitantki 70%.**

- 5) **Jędrzejowska M**, Madej-Pilarczyk A, Fidziańska A, Mierzewska H, Pronicka E, Obersztyn E, Gos M, Pronicki M, Kmiec T, Migdał M, Mierzewska-Schmidt M, Walczak-Wojtkowska I, Konopka E, Hausmanowa-Petrusewicz I. Severe phenotypes of SMARD1 associated with novel mutations of the IGHMBP2 gene and nuclear degeneration of muscle and Schwann cells. Eur J Paediatr Neurol 2014; 18(2):183-92.

**IF: 2,301; KBN/MNiSW: 25, udział własny Habilitantki 60%.**

- 6) **Jędrzejowska M**, Jakubowska-Pietkiewicz E, Kostera-Pruszczyk A. X-linked spinal muscular atrophy (SMA2) caused by de novo c.1731C>T substitution in the UBA1 gene. Neuromuscul Disord 2015; 25(8):661-6.

**IF: 3,107; KBN/MNiSW: 25 udział własny Habilitantki 90%.**

- 7) **Jędrzejowska M**, Dębek E, Kowalczyk B, Halat P, Kostera-Pruszczyk A, Ciara E, Jezela-Stanek A, Rydzanicz M, Gasperowicz P, Gos M. The remarkable phenotypic variability of the p.Arg269His variant in the TRPV4 gene. Muscle Nerve 2019; 59(1):129-133.

**IF: 2,496; KBN/MNiSW:25 udział własny Habilitantki 60%.**

Tematyka prac stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki dotyczy badań nad rdzeniowym zanikiem mięśni - heterogenną grupą genetycznie uwarunkowanych chorób nerwowo-mięśniowych, których wspólną cechą stanowi utrata motoneuronów rdzenia kręgowego, co prowadzi do postępującego osłabienia i zaniku mięśni. W większości przypadków postęp choroby prowadzi do dużego inwalidztwa i do śmierci w wyniku

niewydolności oddechowej przy prawidłowym rozwoju intelektualnym. SMA jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów dzieci wśród chorób uwarunkowanych genetycznie.

W chwili obecnej lista schorzeń zaliczanych do grupy rdzeniowego zaniku mięśni obejmuje 31 jednostek chorobowych, o zróżnicowanym obrazie klinicznym, dziedziczeniu i podłożu molekularnym. Najczęstszą i najlepiej poznaną postacią w tej grupie chorób jest dziedziczony autosomalnie recesywnie dosiebny dziecięcy i młodzieńczy rdzeniowy zanik mięśni (SMA), związany z mutacjami genu *SMN1*. Bliźniaczo podobny gen *SMN2* pełni rolę modyfikatora fenotypu. Heterogenność molekularna oraz kliniczna pozostałych, rzadkich lub ultrazadkich postaci rdzeniowego zaniku mięśni jest powodem trudności diagnostycznych tych schorzeń, także ze względu na nakładanie się fenotypów z innymi chorobami nerwowo-mięśniowymi i neurodegeneracyjnymi. Mimo homogenności molekularnej klasycznej postaci SMA (95% przypadków jest uwarunkowana obualleliczną utratą eksonu 7 genu *SMN1*) choroba charakteryzuje się dużą zmiennością wieku wystąpienia pierwszych objawów (od okresu płodowego do wieku dorosłego) oraz nasilenia objawów klinicznych (od postaci letalnych po bezobjawowe). Duża heterogenność kliniczna stanowi wyzwanie dla poradnictwa genetycznego i jest przedmiotem wielu badań. Pojawiające się ostatnio możliwości skutecznego leczenia SMA uzasadniają kontynuację dalszych badań nad pogłębieniem znajomości podłoża molekularnego, patogenезy, naturalnego przebiegu klinicznego, a także zależności fenotypowo-genotypowych w tej chorobie.

W skład osiągnięcia naukowego dr n. med. Marii Jędrzejowskiej weszły publikacje będące w znacznej części efektem badań nad SMA w ramach realizacji dwóch grantów, których kierownikiem była Habilitantka. Trzy publikacje (poz.1-3) dotyczą korelacji kliniczno-genetycznych oraz profilu mutacji w polskiej populacji chorych na klasyczną postać SMA, jedna praca (poz.4) poświęcona jest zagadnieniom epidemiologicznym i trzy artykuły (poz.5-7) prezentują pacjentów z ultrazadkimi formami rdzeniowego zaniku mięśni: *SMARD1*, *SMAx2* oraz SMA zależnym od mutacji genu *TRPV4*.

W pierwszej publikacji z cyklu (**poz.1**) przeprowadzono analizę wpływu wybranych potencjalnych modyfikatorów fenotypu tj. wielkości delecji w regionie SMA, liczby kopii genu *SMN2* oraz płci na fenotyp homogennej molekularnie klasycznej postaci SMA spowodowanej obualleliczną delecją eksonu 7 genu *SMN1*. Badanie wpływu płci przeprowadzono w dużej 1039 osobowej grupie pacjentów z molekularnie potwierdzonym SMA. Poszerzone badania molekularne (liczba kopii genu *SMN2* oraz delecja genu *NAIP*) wykonano u 240 osób.

Wykazano, że wśród analizowanych czynników dwa wydają się mieć istotny wpływ na przebieg choroby - liczba kopii *SMN2* i obecność delecji sąsiadującego z *SMN1* genu *NAIP*, świadcząca o wielkości delecji w regionie SMA. Podobnie jak w badaniach innych autorów wykazano, że większa liczba kopii genu *SMN2* łagodzi fenotyp. Z przeprowadzonych badań wynika, że obecność delecji genu *NAIP* pogarsza rokowanie, niezależnie od liczby kopii *SMN2*. Wpływ płci na przebieg choroby pozostał niejasny.

Habilitantka podkreśla, że praca wskazuje, jak wiele czynników wpływa na fenotyp i jak wiele pozostaje jeszcze do wyjaśnienia w badaniach korelacji fenotypowo-genotypowych



w SMA. Może to mieć duże znaczenie w poradnictwie genetycznym np. w ocenie rokowania pacjentów przedobjawowych, np. identyfikowanych w skriningu noworodkowym.

W drugiej pracy (**poz.2**) podjęto próbę identyfikacji bezobjawowych nosicieli obuallelelicznej delecji *SMN1* wśród zdrowych członków polskich rodzin SMA oraz próbę oszacowania częstości tego zjawiska.

Badania molekularne zostały przeprowadzone w 490 grupie zdrowych członków rodzin polskich pacjentów z SMA. Obecność obuallelelicznej delecji w genie *SMN1* zidentyfikowano u trzech klinicznie zdrowych osób z trzech rodzin SMA. U osób tych przeprowadzono badanie neurologiczne, badanie elektrofizjologiczne oraz poszerzono badania molekularne (wielkość delecji w regionie SMA, liczba kopii *SMN2*, poziom białka SMN w fibroblastach skóry). Na podstawie wyników własnych i analizy 23 przypadków opisanych w literaturze wykazano, że na bezobjawowy fenotyp choroby ma wpływ większa liczba kopii genu *SMN2*. Wydaje się, że pewną rolę w modyfikowaniu fenotypu przypadków bezobjawowych odgrywa również płeć gdyż w grupie bezobjawowych nosicieli obuallelelicznej delecji było więcej kobiet.

Liczbę asymptomatycznych osób z delecją *SMN1* oszacowano na około 0,5-0,7% wśród krewnych pierwszego stopnia pacjentów z SMA. Habilitantka podkreśla, że choć nie jest to odsetek wysoki, jednak wskazuje na potrzebę badania członków rodzin chorych z SMA. Stwierdzenie obuallelelicznej delecji zmienia treść porady genetycznej. Częstość takiego zjawiska w populacji ogólnej nie jest znana, ale wydaje się być skrajnie rzadka na podstawie badań innych autorów.

W trzeciej pracy z cyklu (**poz.3**) podjęto próbę oceny profilu małych mutacji wewnątrzgenowych w polskiej populacji chorych na SMA.

Badaniami objęto grupę 606 polskich pacjentów kierowanych na diagnostykę w kierunku SMA, u których nie wykryto homozygotycznej delecji *SMN1*. U pacjentów wykonano badanie ilościowe liczby kopii genu *SMN1* i *SMN2*. U 32 chorych z zachowaną jedną kopią genu *SMN1*, sugerującą delecję genu na jednym z alleli i mogącą współwystępować z mutacją punktową na zachowanej kopii, wykonano analizę sekwencji kodującej genu *SMN1*. U 18 niespokrewnionych chorych zidentyfikowano 7 różnych mutacji punktowych, z których 4 nie zostały dotychczas opisane.

Uzyskane wyniki wskazując na specyficzne spektrum mutacji punktowych genu *SMN1* w populacji polskiej, co może mieć implikacje praktyczne. Wykazano, że rodzaj mutacji korelował z fenotypem choroby (u pacjentów z ciężkim fenotypem identyfikowano mutacje o typie delecji). Większość wykrytych mutacji znajdowało się w eksonach 3 i 6, w związku z czym w algorytmie diagnostycznym powinny być one badane w pierwszej kolejności. U chorych z łagodnym przebiegiem choroby, u których nie wykazano homozygotycznej delecji genu *SMN1*, wskazane jest w pierwszej kolejności wykluczenie obecności mutacji p.Thr274Ile.

W czwartej pracy z cyklu (**poz.4**) podjęto próbę oceny zachorowalności na SMA w Polsce oraz oceny częstości nosicielstwa SMA w polskiej populacji ogólnej.

Badania wykonano w oparciu o wyniki badań molekularnych w kierunku SMA wykonywanych w Polsce w latach 1998-2005. W tym okresie przeprowadzono 770 badań w kierunku SMA, w 567 uzyskując wynik potwierdzający rozpoznanie.

Średnią zachorowalność na SMA w Polsce oszacowano na 1 na 9379 a w Warszawie na 1 na 7127 urodzeń, uzyskując wyniki zgodne z nowo opublikowanymi badaniami nad epidemiologią SMA w Europie, wskazującymi na częstość zachorowania na SMA wynoszącą około 1 na 8400 urodzeń.

Ocenę częstości nosicielstwa SMA w populacji ogólnej wykonano analizując liczbę kopii genu *SMN1* w grupie kontrolnej 600 zdrowych osób rasy kaukaskiej z negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerwowo-mięśniowych. Częstość nosicielstwa w populacji ogólnej oszacowano na 1 na 35 osób (17/600), a częstość zachorowania wynikającą z częstości nosicielstwa na 1 na 4900 urodzeń. Uzyskane wyniki częstości nosicielstwa były podobne do wyników uzyskanych w innych populacjach europejskich (1 na 34 dla populacji francuskiej, 1 na 35 dla populacji niemieckiej).

Jak przyznaje Habilitantka szacowanie częstości zachorowania i częstości występowania w populacji ogólnej chorób rzadkich i ultraradkich jest zadaniem trudnym, ale bardzo ważnym, gdyż znajomość epidemiologii choroby jest bardzo istotna w planowaniu organizacji opieki medycznej, zwłaszcza wobec coraz szerszej dostępności nowych terapii w tej chorobie.

Piąta praca z cyklu (**poz.5**) charakteryzuje pięciu polskich pacjentów z rzadką przeponową postacią rdzeniowego zaniku mięśni SMARD1 rozpoznanych klinicznie i zweryfikowanych przy pomocy celowanych badań molekularnych. W pracy szczegółowo opisano fenotyp, przebieg kliniczny choroby, wyniki badań elektrofizjologicznych, histopatologicznych i molekularnych u pięciorga dzieci (w tym dwojga rodzeństwa). Habilitantka podkreśla, że, najistotniejszym czynnikiem sugerującym podejrzenie SMARD1 wciąż wydaje się obraz kliniczny choroby, potwierdzeniem podejrzenia SMARD1 jest identyfikacja mutacji w genie *IGHMBP2*. Potwierdzenie diagnozy jest istotne zarówno dla oceny rokowania, jak i pełnego poradnictwa genetycznego w rodzinie.

Kolejna praca (**poz.6**) przedstawia pacjenta z inną, niezwykle rzadką wczesnodziecięcą formą SMA: rdzeniowym zanikiem mięśni z artrogrypozą i wrodzonymi złamaniami kości (SMA2), dziedzicznym, jako cecha recesywna sprzężona z płcią.

W pracy szczegółowo opisano fenotyp, przebieg kliniczny choroby, wyniki badań obrazowych, histopatologicznych i molekularnych, które porównano z 5 przypadkami opisanymi w piśmiennictwie. Podejrzenie kliniczne zostało potwierdzone badaniem molekularnym, które wykazało obecność mutacji c.1731C>T genu *UBA1* o charakterze *de novo*.

Habilitantka podkreśla, że SMA2 powinno być rozpatrywane w diagnostyce różnicowej u chłopców z wrodzoną wiotkością, artrogrypozą, wnetrostwem i wrodzonymi złamaniami kości. Diagnostyka molekularna SMA2 jest łatwa gdyż wszystkie opisane dotąd mutacje dotyczyły eksonu 15 genu *UBA1*.



Ostatnia praca cyklu (**poz.7**) dotyczy kolejnej bardzo rzadkiej postaci SMA, związanej z mutacjami genu *TRPV4*. Mutacje genu *TRPV4* związane są z szerokim spektrum objawów klinicznych: kilkoma fenotypami nerwowomięśniowymi, a także kilkoma postaciami dysplazji kostnych. W chorobach *TRPV4*-zależnych opisuje się objawy nakładania, ze współistnieniem objawów osłabienia siły mięśniowej i deformacji kostnych.

W pracy opisano dwie polskie rodziny z identyczną mutacją p. Arg269His genu *TRPV4* oraz dokonano przeglądu i analizy opisanych w literaturze chorych z w/w wariantem.

Przedstawiony do oceny cykl prac, dowodzi szerokiej wiedzy Habilitantki oraz bardzo dobrej znajomości metodyki, a także rzetelności i obiektywizmu w interpretowaniu wyników, co potwierdza znakomite przygotowanie Habilitantki do samodzielnej pracy naukowej. Przeprowadzone przez Habilitantkę badania mają nie tylko duże znaczenie poznawcze, ale posiadają również aspekt praktyczny. Na podkreślenie zasługują duże liczebności grup badanych pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, który jest chorobą rzadką. Niewątpliwie próba ustalenia korelacji fenotypowo-genotypowych w tej najczęstszej genetycznie uwarunkowanej chorobie nerwowo-mięśniowej może przyczynić się do opracowania nowych algorytmów diagnostycznych dla tej choroby w populacji polskiej oraz do wykorzystania wyników diagnostyki w poradnictwie genetycznym rodzin ryzyka.

Na podkreślenie zasługuje wieloletnie doświadczenie kliniczne Habilitantki w zakresie diagnostyki i leczenia SMA, a także jej zainteresowanie pracą badawczą w laboratorium genetycznym.

*W podsumowaniu oceny osiągnięcia naukowego Pani dr n. med. Marii Jędrzejowskiej pragnę stwierdzić, że przedstawiony przez Habilitantkę cykl publikacji składający się na osiągnięcie naukowe cechuje się dobrym poziomem merytorycznym, posiada walory poznawcze i praktyczne i stanowi znaczący wkład w rozwój wiedzy na temat rzadkich chorób nerwowo-mięśniowych, do których należy rdzeniowy zanik mięśni. W związku z tym uważam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie spełnia wymogi konieczne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.*

### **Ocena ogólna całości dorobku naukowego**

Zgodnie z informacją bibliometryczną z Biblioteki Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN (stan z dnia 22.03.2019r.) na całkowity dorobek naukowy Habilitantki składa się 31 artykułów (z czego 26 powstało po doktoracie), 5 monografii/rozdziałów w podręcznikach oraz 1 publikacja z udziału w badaniach wielośrodkowych. Siedem publikacji wchodzi w skład osiągnięcia naukowego.

Habilitantka jest autorką lub współautorką 18 artykułów (17 po doktoracie) opublikowanych w piśmiennictwie posiadającym IF (11 prac oryginalnych, 5 opisów przypadków, 1 praca z badań wielośrodkowych oraz 1 praca opublikowana w suplemencie czasopism) oraz 13 artykułów (9 po doktoracie) opublikowanych w czasopismach bez IF (3 prace oryginalne, 3 opisy przypadków i 6 prac przeglądowych i 1 opublikowana w suplemencie czasopism).

Wśród wyżej wymienionych publikacji dr Jędrzejowska jest pierwszym lub ostatnim autorem w 20 pracach (8 artykułów opublikowanych w czasopiśmie z IF i 12 artykułów w czasopismach bez IF). Habilitantka jest pierwszym lub jedynym autorem w 4 z 5 rozdziałów w podręcznikach.

Sumaryczny IF publikacji Habilitantki wg Journal Citation Reports jest znaczący i wynosi 42.358, w tym 41.895 po uzyskaniu stopnia doktora. IF za prace oryginalne wynosi 28.509. Łączna punktacja KBN/MNiSW wynosi 531, w tym 507 po uzyskaniu stopnia doktora. Publikacje ze współautorstwem dr Jędrzejowskiej były cytowane wg bazy Web of Science 108 razy, a indeks Hirscha wynosi 8. Świadczy to o dużej aktywności naukowej doktorantki.

W latach 2001-2019 Habilitantka była kierownikiem trzech grantów krajowych KBN/NCN oraz wykonawcą w 3 grantach: projekcie międzynarodowym TREAT-NMD, grantcie promotorskim KBN oraz grantcie Fundacji na Rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny.

*W podsumowaniu stwierdzam, iż po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, Habilitantka wykazała się istotną aktywnością naukową, a Jej dorobek naukowy jest znaczny i w pełni wystarczający do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.*

### **Ocena dorobku naukowego niewchodzącego w skład osiągnięcia będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego**

Dr n. med. Maria Jędrzejowska poza publikacjami stanowiącymi osiągnięcie naukowe jest autorem lub współautorem innych prac. Przeglądając publikacje Habilitantki zauważyłam, że jej aktywność badawcza koncentruje się prawie wyłącznie na tematyce rdzeniowego zaniku mięśni, a w ostatnich latach szerszej tematyce diagnostyki dziecka wiotkiego. Jest to niewątpliwie związane z faktem, że przez cały czas trwania swojej kariery zawodowej była pracownikiem naukowym Zespołu Nerwowo-Mięśniowego Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, w którym badania nad SMA prowadzone są od lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku.

Dr Maria Jędrzejowska tematyką rdzeniowego zaniku mięśni zajmuje się od początku pracy zawodowej. We współpracy z Instytutem Matki i Dziecka i Instytutem Psychiatrii i Neurologii brała udział we wprowadzaniu i poszerzaniu diagnostyki molekularnej SMA w Polsce. W ramach kolejnych projektów naukowych, w których brała czynny udział jako kierownik lub wykonawca, prowadziła badania nad epidemiologią, korelacjami kliniczno-genetycznymi, procesami patogenetycznymi w SMA oraz badania podłoża molekularnego w ultrazadkach formach SMA.

Efektom tych działań jest cykl siedmiu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki (przedstawione powyżej), a także szereg innych publikacji, których jest autorką lub współautorką, w tym 6 prac oryginalnych, 4 kazuistyczne, 7 artykułów przeglądowych, 5 monografii oraz 60 wystąpień zjazdowych (22 zagranicznych i 38 krajowych). W większości publikacji Habilitantka jest pierwszym autorem. Dr Jędrzejowska brała także udział w



przygotowaniu ekspertyzy wykonanej na zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczącej technik molekularnych w diagnostyce SMA.

Dr Jędrzejowska brała udział w powstaniu Polskiego Rejestru Pacjentów Chorych na SMA tworzonego w ramach międzynarodowego projektu TREAT-NMD. Celem projektu była koordynacja badań prowadzących do wprowadzenia nowych metod leczenia chorób nerwowo-mięśniowych. W ramach projektu stworzono bazę pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a oraz SMA, zawierającą dane kliniczne oraz genetyczne. Habilitantka brała czynny udział w tworzeniu części Rejestru Pacjentów z SMA. Efektem pracy była wielośrodkowa publikacja analizująca dane pięciu tysięcy pacjentów pochodzące z 24 baz narodowych.

Od kilku lat Habilitantka zajmuje się problematyką diagnostyki dziecka wiotkiego. Jest autorem rozdziału w podręczniku chorób nerwowo-mięśniowych, poświęconego powyższej tematyce oraz współautorem dwóch prac kazuistycznych. Obecnie realizuje projekt Narodowego Centrum Nauki pt.: „Zespół dziecka wiotkiego - poszukiwanie nowych czynników genetycznych związanych z etiopatogenezą choroby, ze szczególnym uwzględnieniem chorób nerwowo – mięśniowych”.

Rezultatem współpracy z Kliniką Neurologii WUM jest jedna publikacja dotycząca zwiększonej częstości występowania duplikacji genu *SMN1* u pacjentów z rozpoznaniem klinicznym choroby dolnego motoneuronu pod postacią postępującego zaniku mięśni (PMA).

Rezultatem pracy w Poradni Genetycznej jest współautorstwo dwóch prac kazuistycznych dotyczących diagnostyki zespołów genetycznych, związanych z dysmorfia.

*Podsumowując uważam, że dorobek naukowy dr n. med. Marii Jędrzejowskiej, również w części niestanowiącej osiągnięcia będącego podstawą habilitacji, jest znaczący i spełnia kryteria opisane w Ustawie z dn. 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.*

### **Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej, popularyzatorskiej oraz współpracy międzynarodowej**

Pani dr n. med. Maria Jędrzejowska aktywnie uczestniczyła w wielu zjazdach międzynarodowych i krajowych, o czym świadczy liczba 39 doniesień na konferencjach międzynarodowych i 48 na konferencjach krajowych (w tym 43 jako prezentacje ustne). Ponadto Habilitantka wygłosiła 3 wystąpienia na posiedzeniach oddziałów towarzystw naukowych. Trzykrotnie była członkiem komitetów organizacyjnych konferencji naukowych.

Działalność naukowa Pani dr Marii Jędrzejowskiej została uhonorowana trzema nagrodami i wyróżnieniami. Są to wyróżnienie rozprawy doktorskiej przyznane przez Radę Naukową IMDiK PAN w 2003r., Nagroda Dyrektora IMDiK PAN za pracę opublikowaną w czasopiśmie o wysokim 5-letnim IF przyznana w 2009r. oraz Nagroda Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka za prezentację plakatową na VII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w 2014r.

Pani dr Maria Jędrzejowska, mimo iż nie pracuje w ośrodku akademickim, jest aktywnym dydaktycznie pracownikiem naukowym. Od wielu lat prowadzi wykłady na temat chorób nerwowo-mięśniowych na kursach CMKP dla lekarzy specjalizujących się w genetyce klinicznej, neurologii i neurologii dziecięcej organizowane przez Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Centrum Zdrowia Dziecka oraz Instytut Psychiatrii i Neurologii. Od 2018 r. prowadzi seminaria dla studentów III roku medycyny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z zakresu genetyki klinicznej.

Do jej dorobku dydaktycznego należy również zaliczyć autorstwo rozdziałów w dwóch podręcznikach.

Habilitantka była recenzentką trzech artykułów w czasopismach posiadających IF (Muscle & Nerve, Neuromuscular Disorders) i jednego w Neurologii i Neurochirurgii Polskiej.

W lipcu 2004 roku Habilitantka była na stażu klinicznym w Klinice Neurologii Policlinico Gemelli w Rzymie.

Habilitantka nie pełniła opieki nad lekarzami w toku specjalizacji oraz nie pełniła funkcji promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim. Na podkreślenie zasługuje fakt, że miała okazję nabrać doświadczenia w kierowaniu zespołem badawczym pełniąc rolę kierownika trzech grantów KBN/NCN.

Dr Jędrzejowska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, European Society of Human Genetics oraz World Muscle Society.

Na duże uznanie zasługuje wieloletnia współpraca Habilitantki z organizacjami zrzeszającymi pacjentów chorych na rdzeniowy zanik mięśni i inne choroby nerwowo-mięśniowe, w tym z Polskim Towarzystwem Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Fundacją Pomocy Chorym na Zanik Mięśni, Fundacją SMA, Fundacją „Oswoić Miopatie”. W ramach tej współpracy Habilitantka czynnie uczestniczy w corocznych konferencjach, turnusach rehabilitacyjnych, aktywnie pomaga środowisku rodzin SMA w ich działaniach mających na celu uzyskanie refundacji leczenia SMA (udział w konferencjach prasowych, programach telewizyjnych) oraz prowadzi konsultacje pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi. Od lutego 2019r. jest członkiem Zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni.

Od 2004r. Habilitantka aktywnie bierze udział w międzynarodowych programach dotyczących leczenia SMA (próba lekowa EUROSMART, badania TROPHOS, OLEOS i Sunfish).

*Podsumowując, uważam, że dorobek dydaktyczny i organizacyjny Habilitantki jest wystarczający do uzyskania awansu naukowego na stopień doktora habilitowanego.*

### **Wniosek końcowy**

W posumowaniu oceny osiągnięcia naukowego dr n. med. Marii Jędrzejowskiej pragnę stwierdzić, że stanowi ono znaczny wkład w rozwój wiedzy na temat rdzeniowego zaniku mięśni. Całokształt dorobku naukowego oraz istotna aktywność naukowa Habilitantki uzasadniają nadanie stopnia doktora habilitowanego.



Na podstawie analizy osiągnięcia oraz pozostałego dorobku naukowego Pani dr n. med. Marii Jędrzejowskiej uważam, że spełniają one warunki określone w Art. 16 Ustawy z dn. 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i pozwalają mi na poparcie wniosku Pani dr n. med. Marii Jędrzejowskiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

Warszawa, 18.10.2019r.



**Dr hab. n. med. Małgorzata Bednarska-Makaruk**  
**lekarz chorób wewnętrznych**  
**specjalista genetyk kliniczny**  
**7620005**