

Prof. dr hab. med. Halina Bartosik-Psujek

Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytet Rzeszowski

Recenzja

w postępowaniu habilitacyjnym dr med. Marii Jędrzejowskiej

Recenzja dokonana z upoważnienia prof. dr hab. Leonory Bużańskiej - Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, na zlecenie Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów.

Dane biograficzne

Dr n. med. Maria Jędrzejowska jest absolwentką I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, który ukończyła w 1995 roku. W 1998 roku uzyskała tytuł specjalisty I stopnia w dziedzinie neurologii, a w 2009 specjalizację z zakresu genetyki klinicznej. Doktoryzowała się na macierzystej uczelni uzyskując w 2003 roku stopień doktora nauk medycznych, na podstawie obronionej z wyróżnieniem rozprawy zatytułowanej „Dosiebny dziecięcy i młodzieńczy rdzeniowy zanik mięśni – podłoże molekularne a fenotyp choroby”. Promotorem pracy była prof. dr hab. n. med. Irena Hausmanowa-Petrusewicz. Dr n. med. Maria Jędrzejowska od 1998 roku pracuje w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, a ponadto od 2009 w Poradni Genetycznej, Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe dr med. Marii Jędrzejowskiej, o którym jest mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) jest zatytułowane „Korelacje genotypowo-fenotypowe w rdzeniowym zaniku mięśni, z uwzględnieniem form rzadkich”. Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 7 publikacji, powiązanych tematycznie i opublikowanych w okresie od

2008 do 2019 roku w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (całkowita punktacja 18,211 IF; 184 MNiSW/KBN). Dr med. Maria Jędrzejowska jest pierwszym autorem wszystkich publikacji. Ponadto dołączone są oświadczenia współautorów, wskazujące na dr med. Marię Jędrzejowską jako główną autorkę, która odpowiadała za koncepcję prac, stawianie hipotez, gromadzenie materiału badawczego, interpretacje wyników, formułowanie wniosków, pisanie i przygotowywanie prac do druku. Wszystkie te prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych przez dr med. Marię Jędrzejowską.

Ocena poszczególnych prac osiągnięcia naukowego

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**

W tej pracy Habilitantka wraz z zespołem przeprowadziła analizę zależności między uznanymi modyfikatorami fenotypu SMA, a typem przebiegu choroby. W grupie 1038 pacjentów, w tym 204 z SMA1 (114 M, 90 K), 330 z SMA2 (171 M, 159 K), 298 z SMA3a (142 M, 156 K), 206 z SMA3b (142 M, 64 K) i 1 K z SMA4 oceniono wpływ płci, a w grupie 240 pacjentów, w tym 86 pacjentów z SMA1 (38 K, 48 M), 68 z SMA2 (26 K, 42M), 48 z SMA3a (21 K, 27 M), 37 z SMA3b (13 K, 24 M) i 1 pacjenta z SMA4 (K) przeprowadzono ponadto poszerzone badania molekularne (w kierunku delecji eksonu 7 i 8 genu *SMN1* oraz eksonu 5 i 6 genu *NAIP* i liczby kopii genu *SMN2*). Autorzy wykazali, że najbardziej istotny wpływ na przebieg choroby ma liczba kopii *SMN2* i obecność delecji genu *NAIP*. Ponadto z przeprowadzonych badań wynika także, że obecność delecji genu *NAIP* pogarsza rokowanie, niezależnie od liczby kopii *SMN2*. Natomiast badania molekularne dotyczące regionu SMA w badanej grupie nie wykazały istotnych różnic w zależności od płci. Przedstawione badania naukowe zostały zaprojektowane i przeprowadzone bardzo starannie. Wagę pracy podnosi duża, jak na tę rzadką jednostkę chorobową, grupa chorych. Wnioski są oparte na wynikach, zasadne i mogą stanowić podstawę dalszych badań. Ponadto mają znaczenie w ocenie rokowania u pacjentów presymptomatycznych.

2. **Jędrzejowska M**, Borkowska J, Zimowski J, Kostera-Pruszczyk A, Milewski M, Jurek M, Sielska D, Kostyk E, Nyka W, Hausmanowa-Petrusewicz I. Unaffected patients with a homozygous absence of the *SMN1* gene. *Europ J Hum Genet* 2008; 16:930-4. **IF: 3,925; KBN/MNiSW: 27**

Celem tej pracy była identyfikacja bezobjawowych nosicieli obualelicznej delecji SMN1 wśród zdrowych członków polskich rodzin SMA oraz próba oszacowania częstości tego zjawiska. Badania molekularne w kierunku obualelicznej delecji w genie SMN1 wykonano w grupie 490 klinicznie zdrowych członków rodzin SMA, w tym u 386 rodziców (213 matek i 173 ojców), 63 rodzeństwa (29 braci i 34 sióstr), 9 dzieci (3 synów i 6 córek) i 32 kuzynów oraz w grupie 300 kontroli (osoby z negatywnym wywiadem w kierunku chorób nerwowo-mięśniowych w rodzinie). Obecność obualelicznej delecji w genie SMN1 stwierdzono u trzech klinicznie zdrowych osób z 3 rodzin SMA. U tych osób przeprowadzono badanie neurologiczne, badanie elektrofizjologiczne oraz poszerzono badania molekularne (wielkość delecji w regionie SMA, liczba kopii SMN2, poziom białka SMN w fibroblastach skóry). Liczba asymptomatycznych osób z delecją SMN1 wśród krewnych pierwszego stopnia pacjentów z SMA jest bardzo niska, są to wręcz przypadki kazuistyczne. Jednak ich obecność sugeruje potrzebę badania członków rodzin SMA i prowadzenie uważnej obserwacji klinicznej u takich osób.

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**

W tej pracy Habilitantka wraz z zespołem przeprowadziła ocenę profilu małych mutacji wewnątrzgenowych w polskiej populacji chorych na SMA. Badaniami objęto grupę 606 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 metodą Real-time PCR lub MLPA. U 32 chorych z zachowaną jedną kopią genu SMN1, sugerującą delecję genu na jednym z alleli, 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. U sześciu pacjentów z ciężkim fenotypem SMA (SMA1) zidentyfikowano małe delecje (c.429_435del - 3 pacjentów, c. 431delC - 2 i c.722delC -1). Najczęstszą mutacją, stwierdzoną u 9 chorych z łagodną postacią choroby, była zmiana typu missense - p.Thr274Ile. U pacjentów z mutacją p.Thr274Ile liczba kopii genu SMN2 istotnie wpływała na nasilenie objawów choroby. Trzy pozostałe mutacje, stwierdzone u pojedynczych pacjentów, również miały charakter zmiany sensu (p.Ser244Leu, p.Ala111Gly i p.Pro244Leu). Mutacja p.Pro244Leu, dotąd nieopisana w

literaturze fachowej, wiązała się z nietypowym fenotypem SMA – w obrazie klinicznym dominowało dystalne osłabienie siły mięśniowej. Uzyskane wyniki wskazują na specyficzne spektrum mutacji punktowych genu *SMN1* w populacji polskiej. Większość wykrytych mutacji znajduje się w eksonach 3 i 6, w związku z czym powinny być one badane w pierwszej kolejności. U chorych z łagodnym przebiegiem choroby, u których nie wykazano homozygotycznej delecji genu *SMN1*, należy w pierwszej kolejności wykluczyć obecność mutacji p.Thr274Ile. Zidentyfikowana zmiana p.Pro244Leu u chorego z dominującym dystalnym rozkładem zaników może sugerować szersze spektrum fenotypowe SMA lub obecność zespołu nakładania, związanego ze współwystępującą inną neuronopatią.

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): 152-157. IF: **2,482**; KBN/MNiSW: **32**

Bardzo ciekawą pracą jest ocena częstości zachorowania na SMA w Polsce w oparciu o metaanalizę badań molekularnych w kierunku SMA wykonanych w latach 1998- 2005. W tym okresie przeprowadzono 770 badań w kierunku SMA, w 567 uzyskano wynik potwierdzający rozpoznanie. W 304 były to nowe zachorowania, w pozostałych przypadkach badanie wykonywano jako potwierdzenie diagnozy. Średnią zachorowalność na SMA w Polsce oszacowano 1 na 9749 urodzeń (38/370475) oraz odpowiednio 1:18100 dla SMA1, 1:80103 dla SMA2 i 1:51100 dla SMA3. Zapadalność na SMA w Warszawie oszacowano na 1 na 7127 (14/99 785). Wśród przypadków świeżo zdiagnozowanych dominowała postać ostra, stanowiąc 68,75% (209/304). Postacie 2 i 3 stanowiły odpowiednio 12% (37/304) i 19% (58/304). Celem oceny częstości nosicielstwa SMA w populacji ogólnej autorzy wykonali analizę liczby kopii genu *SMN1* w grupie kontrolnej 600 osób (zdrowe osoby rasy kaukaskiej z negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerwowo-mięśniowych). Badania wykonano techniką real-time PCR z użyciem sond TaqMan. Wynik wskazujący na obecność jednej kopii genu *SMN1* i tym samym stan nosicielstwa delecji w genie *SMN1* stwierdzono w 17 na 600 przebadanych prób. Szacowna częstość nosicielstwa w populacji ogólnej wynosi zatem 1 na 35 osób, a częstość zachorowania wynikająca z częstości nosicielstwa 1 na 4900 urodzeń.

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**

Ta praca opisuje polskich pacjentów z rzadką przeponową postacią rdzeniowego zaniku mięśni (ang. SMARD1, spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1) rozpoznanych klinicznie i zweryfikowanych przy pomocy celowanych badań genetycznych. Związana jest z mutacjami genu *IGHMBP2* i dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna. Autorzy opisali pięcioro dzieci (w tym jedno rodzeństwo) ze zweryfikowanym molekularnie rozpoznaniem SMARD1. Wszystkie prezentowały ciężką formę choroby z niespecyficznymi objawami pod postacią cichego płaczu, zaburzeń żywienia i wiotkości od urodzenia. Wszystkie urodziły się z niską masą urodzeniową i rozwinęły niewydolność oddechową z porażeniem przepony między 2 a 3 miesiącem życia. Najistotniejszym czynnikiem sugerującym podejrzenie SMARD1 jest obraz kliniczny choroby, a ostatecznym potwierdzeniem jest identyfikacja mutacji w genie *IGHMBP2*. Ma to znaczenie zarówno dla oceny rokowania, jak i pełnego poradnictwa genetycznego w rodzinie.

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): 661-666. **IF: 3,107; KBN/MNiSW: 25**

Jest to kolejna praca przedstawiająca pacjenta z inną niezwykle rzadką wczesnodziecięcą formą SMA: rdzeniowym zanikiem mięśni z artrogrypozą i wrodzonymi złamaniami kości (SMA2), dziedziczonym jako cecha recesywna sprzężona z płcią. W obrazie klinicznym tej postaci choroby obserwuje się wiotkość, artrogrypozę, brak odruchów, osłabienie mięśni, w tym również mięśni twarzy, wnetrostwo oraz występujące u większości pacjentów złamania kości pojawiające się prenatalnie lub w okresie okołoporodowym. Choroba związana jest z mutacjami genu *UBA1*. Autorzy opisują przypadek chłopca z objawami już w okresie prenatalnym (słabe ruchy płodu), u którego po urodzeniu stwierdzono wiotkość, osłabienie siły mięśniowej (brak ruchów w obrębie kończyn dolnych), w tym mięśni twarzy, przykurcze wielostawowe, obustronne wnetrostwo, brak odruchów głębokich i fibrylacje na języku. W drugiej i piątej dobie życia wystąpiły samoistne złamania prawej kości ramiennej i prawej kości udowej. Chłopiec zmarł z powodu niewydolności

oddechowej w 6-tym miesiącu życia. Podejrzenie SMA2 zostało potwierdzone badaniem molekularnym. Sekwencjonowanie genu UBA1 wykazało obecność mutacji c.1731C>T o charakterze *de novo*.

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**

Ostatnia praca cyklu dotyczy kolejnej bardzo rzadkiej postaci SMA, związanej z mutacjami genu TRPV4. Habilitantka i współautorzy opisali dwie rodziny z identyczną mutacją p. Arg269His genu TRPV4 oraz dokonali przeglądu literatury. W jednej z rodzin powyższa zmiana wystąpiła *de novo* i łączyła się z relatywnie ciężkim, aczkolwiek niepostępującym fenotypem z pogranicza dystalnej wrodzonej postaci SMA i łopatkowo-strzałkowej postaci SMA. W drugiej rodzinie chorowało siedem osób. Objawy choroby były zmienne. Takie mutacje są wyjątkowo rzadkie i dotychczas zostały opisane u 6 rodzin u których fenotyp choroby jest bardzo różny.

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy; SMA) jest grupą genetycznie uwarunkowanych schorzeń, których wspólną cechą stanowi utrata motoneuronów rdzenia kręgowego. Należy on do najczęstszych chorób genetycznie uwarunkowanych o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym z zapadalnością szacowaną na 1 na 10 tysięcy urodzeń. Spowodowany jest niedoborem białka SMN (ang. survival of motoneuron protein, białko warunkujące przeżycie motoneuronów), które jest kodowane przez dwa geny - SMN1 i SMN2 zlokalizowane na długim ramieniu chromosomu piątego (5q11.2-13.3). Wprowadzenie w ostatnich latach terapii genowej dedykowanej pacjentom z SMA zmieniło zupełnie rokowanie i postępowanie u tych chorych. Chorzy wyszli z kręgu zainteresowań tylko genetyków, a później rehabilitantów i są obecnie aktywnie leczeni, co umożliwia program lekowy, który ma w Polsce bardzo szerokie wskazania.

Celem badań naukowych Habilitantki była ocena aspektów genetyczno-klinicznych chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Jest to bardzo ciekawy i aktualny kierunek badań, który znakomicie wpisuje się w wielokierunkową ocenę chorych przewlekłe. Pozwala nie tylko określić problem, ale również wskazać możliwości rozszerzania diagnostyki czy określania profilu prognostycznego. Prace włączone przez dr med. Marię Jędrzejowską do cyklu przedstawionego jako osiągnięcie dla uzyskania stopnia dr habilitowanego medycyny są pracami dobrze

przeprowadzonymi metodologicznie i są oparte na wystarczająco dużych grupach pacjentów. Wnioski są uzasadnione wynikami badań i mają bardzo duże znaczenie praktyczne przekładające się na poradnictwo genetyczne. Ponadto w tych pracach jest spójny kierunek badań dotyczący profilu diagnostycznego choroby, poszerzania znajomości korelacji kliniczno-genetycznych oraz oceny epidemiologicznej. Moim zdaniem bardzo istotna jest identyfikacja przez Habilitantkę bezobjawowego nosicielstwa obulallelicznej delecji genu *SMN1* oraz ocena częstości tego zjawiska w grupie zdrowych członków rodzin SMA oraz identyfikacja polskiego profilu małych mutacji wewnątrzgenowych genu *SMN1*. Temat jest bardzo aktualny i może stanowić podstawę do dalszych badań podstawowych jak również do poszukiwania nowych kierunków terapii.

Ocena pozostałej aktywności naukowej

Dr med. Maria Jędrzejowska jest ponadto autorem lub współautorem szeregu innych prac dotyczących rdzeniowego zaniku mięśni. Są to prace oceniające różne aspekty zarówno genetyczne jak i kliniczne choroby (6 prac oryginalnych, 4 kazuistyczne, 7 artykułów przeglądowych, 5 monografii i 60 wystąpień zjazdowych - 22 zagranicznych i 38 krajowych).

Habilitantka zajmuje się także problemem diagnostyki zespołu dziecka wiotkiego. Jest realizatorem projektu Narodowego Centrum Nauki pt.: „Zespół dziecka wiotkiego - poszukiwanie nowych czynników genetycznych związanych z etiopatogenezą choroby, ze szczególnym uwzględnieniem chorób nerwowo –mięśniowych”. Na ten temat napisała rozdział w podręczniku chorób nerwowo-mięśniowych oraz dwie publikacje. Badania Habilitantki dotyczyły również roli genu *SMN1* w patogenezie postępującego zaniku mięśni (ang. progressive muscular atrophy, PMA), oraz diagnostyki zespołów genetycznych związanych z dyzmorfią.

Według analizy bibliometrycznej całkowity dorobek naukowy dr med. Marii Jędrzejowskiej obejmuje łącznie 31 publikacji, w tym 14 prac oryginalnych (10 jako pierwszy autor), 6 prac poglądowych (5 jako pierwszy autor), 2 prace opublikowane w suplementach czasopism, 1 praca z udziałem autorki w badaniu wielośrodowym, 8 opisów przypadków oraz 5 rozdziałów w podręcznikach. Znacząca część tych prac powstała po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych przez Habilitantkę.

- Punktacja zbiorcza publikacji wynosi 42,358 IF, 531 MNiSW/KBN
- Punktacja po wyłączeniu prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego wynosi 24,147 IF; 347 MNiSW/KBN.

- Aktualna liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi: 168; index Hirscha: 8 (na podstawie *Web of Science*) .

Ponadto dr med. Maria Jędrzejczak bardzo aktywnie uczestniczy w konferencjach naukowych polskich i zagranicznych. Prezentowała swoje prace na 39 konferencjach międzynarodowych oraz na 48 konferencjach krajowych.

Dodatkowe informacje o działalności Habilitanta

1. Współpraca naukowa i prowadzenie badań naukowych

Dr med. Maria Jędrzejowska była w latach 2001-2003 wykonawcą grantu promotorskiego KBN oraz w latach 2004-2006 wykonawcą grantu Fundacji na Rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny. Była również wykonawcą w międzynarodowym projekcie „Kliniczno-genetyczna charakterystyka chorób nerwowo-mięśniowych w celu przyszłego zastosowania terapii genowej” - grant MNiSW w 2010 roku. Była również kierownikiem 3 grantów naukowych dotyczących badań genetycznych i molekularnych w chorobach nerwowo-mięśniowych, które były przeprowadzone w IMDiK PAN samodzielnie lub we współpracy z IMiD; (2004-2007; Grant KBN nr 2 P05E 007 27, 2010-2013; Grant NCN nr N N401 011038, 2016-2020). Bardzo istotną działalnością Habilitantki którą warto podkreślić, jest jej udział w międzynarodowym projekcie koordynującym badania w SMA (Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases; Europejska Sieć Badawcza – Diagnostyka i Leczenie Chorób Nerwowo-Mięśniowych), a którego efektem było powstanie Polskiego Rejestru Pacjentów Chorych na SMA.

2. Działalność popularyzująca naukę

Dr med. Maria Jędrzejowska aktywnie popularyzuje naukę współpracując z organizacjami zrzeszającymi pacjentów chorych na rdzeniowy zanik mięśni i inne choroby nerwowo-mięśniowe. Czynnie uczestniczy w corocznych konferencjach i spotkaniach organizowanych przez Fundację SMA (Weekend ze SMA-kiem) służąc swoją wiedzą ekspercką na potrzeby pacjentów i ich rodzin.

Podsumowanie

Po zapoznaniu się z cyklem prac zatytułowanym „Korelacje genotypowo-fenotypowe w rdzeniowym zaniku mięśni, z uwzględnieniem form rzadkich” oraz pozostałą działalnością naukową dr med. Marii Jędrzejowskiej stwierdzam, że Habilitantka spełnia wymogi stawiane kandydatom do tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych. Oceniane osiągnięcie naukowe jest cyklem publikacji powiązanych tematycznie i stanowi znaczny wkład autorki w rozwój nauk medycznych, a szczególnie w badania genetyczne i zależności genetyczno - kliniczne u chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Również pozostała aktywność naukowa jest istotna i udokumentowana publikacjami. Dr med. Maria Jędrzejowska kierowała i wykonywała badania naukowe w ramach grantów przyznawanych w drodze konkursów i w ramach współpracy międzynarodowej oraz prowadzi działalność popularyzującą naukę.

W świetle powyższego z pełnym przekonaniem przedkładam Pani Dyrektor Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk wniosek o kontynuowanie postępowania w sprawie nadania dr med. Marii Jędrzejowskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Prof. dr hab. med. Halina Bartosik-Psujek



Rzeszów 10.02.2020