

Recenzja

osiągnięć dr n. med. Beaty Joanny Peptońskiej w związku z postępowaniem w sprawie nadania Jej stopnia dra hab. w dziedzinie n. medycznych, dyscyplinie medycyna

Przedstawioną niżej ocenę przeprowadziłem na podstawie dostarczonych mi następujących materiałów znajdujących się na płycie CD: (1) autoreferatu, (2) wykazu opublikowanych przez Habilitantkę prac naukowych, (3) kopii publikacji stanowiących wskazane przez Habilitantkę osiągnięcia naukowe oraz oświadczenia współautorów; (4) informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych itp.; (5) dane bibliometryczne

Ocena formalna

Otrzymane przeze mnie materiały zostały poprawnie przygotowane i według mojej oceny spełniają wymogi formalne określone w Ustawie z dn. 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 zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455).

Ocena merytoryczna

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe dr n. med. Peptońska wskazała wyniki badań, które ukazały się w cyklu publikacji pod wspólnym tytułem: *"Zmienność genetyczna jako element prawidłowej i patologicznej różnorodności fenotypowej związanej z funkcją układu nerwowego"*. Na proponowany cykl składa się sześć artykułów, które ukazały się w pismach międzynarodowych: *J Alzheimer Dis (2012).*; *PloS One (case report, 2013)*; *Neurobiol Aging, 2013*; *Amyotroh. Lateral Scler Front Degener (2018)* oraz *Scand J Med. Sci Sports (2017)* i *J. Sports* o łącznym IF=21.9. W pierwszych czterech artykułach dr Peptońska jest pierwszym, w jednym pierwszym autorem równorzędnym oraz w jednym drugim autorem.

Wymienione powyżej prace można podzielić na dwie grupy: jedna związana z poszukiwaniem genetycznych markerów wpływających na ryzyko zachorowania, czasie zachorowania i przebieg procesów zwyrodnieniowych w chorobach neurodegeneracyjnych oraz dwie publikacje dotyczące poszukiwania u zdrowych ludzi (wybitnych sportowców różnych dziedzin) markerów związanych z funkcją układu nerwowego. Uważam, że połączenie w.w. grup publikacji jest niespójne. Nie widzę związku pomiędzy genetycznym podłożem ryzyka zachorowania, czasem wystąpienia objawów chorobowych i przebiegiem choroby Alzheimera i choroby Parkinsona a znaczeniem polimorfizmów wielu genów na walory fizyczne oraz psychiczne wybitnych sportowców, nawet jeśli badano geny związane ze szlakiem serotonergicznym, katecholaminergicznym oraz osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Wyniki czterech pierwszych publikacji (IF=15.5) dotyczących genetyki chorób neurodegeneracyjnych uznaję za osiągnięcie naukowe.

Od kilkudziesięciu lat opublikowane obserwacje klinicystów wykazują, że w patogeneza choroby rozpoczyna się na podłożu genetycznym tzn. od „mutacji sprawczej” a potem rozwój choroby zależy od innych modyfikujących czynników genetycznych oraz nakładających się

znanych lub nieznanymi czynnikami środowiskowymi. Interesująco opisał to zjawisko wybitny polski psychiatra profesor Tadeusz Bilikiewicz: „*Etiopigenetyzm czyli teoria hierarchicznej epigenetyzy nawarstwień etiologicznych w psychiatrii Przegl Lek, 19, 1-15, 1947 rok.*

Genetycy od wielu lat zainteresowali się sekwencjami polimorficznymi i mutacjami genów kodujących białka związanych z rozwojem układu nerwowego i w chorobach neurodegeneracyjnych u ludzi. Należało przypuszczać, że zmiany ekspresji białek wywołane zmianami genetycznymi mogą w różnym stopniu predysponować nosicieli tych zmian do wieku zachorowania, lub wpływać na przebieg kliniczny choroby.

Głównym nurtem badawczym Habilitantki było poszukiwanie rzadkich wariantów sekwencyjnych tzw. genów sprawczych oraz ich znaczenie w różnorodności fenotypowej u ludzi przede wszystkim w chorobach Alzheimer'a i Parkinsona.

Cykl czterech publikacji osiągnięcia naukowego otwiera praca opisująca przypadek rzadko występującej choroby PCA (*posterior cortical atrophy*), która od lat była uważana za wariant choroby Alzheimer'a (AD). 67-letnia pacjentka została dokładnie scharakteryzowana klinicznie i neuropsychologicznie. Badania molekularne wykryły u niej nową mutację genu preseniliny 1 *PENSEN1* (I211M, g.44652T>G). Mutacja ta nie była obecna w badaniach 210 osób kontrolnych i u 170 wcześniej występujących przypadków AD. Pacjentka wykazywała także obecność polimorfizmu E3/E3 genu *APOE*. Badania *in silico* mutacji I211M wykazały, że mutacja ta może mieć wpływ na interakcję między preseniliną 1 a białkiem PS1 enhancer-2, z którym tworzy kompleksy γ -sekreazy. Wykrycie nowej mutacji w genie *PENSEN1* wskazuje, że może ona być mutacją „sprawczą” zespołu PCA. Na podstawie uzyskanych wyników Autorzy uważają, że zespół PCA należy zaliczyć do spektrum AD.

Kolejna publikacja dotyczy analizy wpływu wariantu polimorficznego poli(T) genu *TOMM40* na ryzyko wczesnej postaci i wiek zachorowania na AD w połączeniu z polimorfizmami E2, E3 i E4 genu *APOE*. Zwracają uwagę liczne grupy badanych ludzi: 414 z późną postacią choroby AD, 173 stulatków i 305 neurologicznie zdrowych osób. Podział ze względu na długość łańcuchów poli (T) na trzy grupy (krótki S; długi L i bardzo długi VL) umożliwił ocenę znaczenia długości tego łańcucha na czas pojawienia się objawów tej choroby. Wykazano, że wariant VL znamiennie rzadziej występował u chorych AD. Ponadto wykryto, że warianty VL-*APOE2* lub VL-*APOE3* oraz S-*APOE3* związane były z obniżonym ryzykiem zachorowania. Osoby z wariantem VL-*APOE3* wykazywały późny wiek zachorowania. Natomiast obecność allele L w połączeniu z *APOE3* lub 4 zwiększało ryzyko zachorowania na AD i zmniejszało szanse na dłuższe życie. Najważniejsza konkluzja z uzyskanych wyników to wykazanie, że współwystępowanie znanego markera zwiększającego ryzyko AD (homozygotyczność *APOE3*) i określonego polimorfizmu długości łańcucha poli(T) genu *TOMM40* ma znaczenie na wiek zachorowania na AD. Wyjaśnienie złożonego mechanizmu tego zjawiska wymaga dalszych badań.

W kolejnej pracy kontynuowano badania wariantów powyższych genów, ale u 407 osób na chorobę Parkinsona i 305 zdrowych neurologicznie jako grupę kontrolną. Nie wykazano wpływu powyższych zmian polimorficznych w obu genach na ryzyko zachorowania lub przebieg choroby.

W czwartej pracy dokonano analizy sekwencyjnej eksonu 2 genu *TREM2* u 811 chorych (274 AD; 135 FTD; 194 ALS oraz grupy kontrolnej liczącej 208 osób). Mutacje tego eksonu obserwowano w różnych chorobach neurodegeneracyjnych charakteryzujące się przewlekłym stanem zapalnym. Wykryto dziewięć heterozygotycznych wariantów, w tym dwa nowe w u pacjenta z ALS oraz zdrowej osoby. Ważne dane uzyskano w badanych przypadkach FTD gdzie znaleziono homozygotyczne oraz złożone heterozygoty postaci

mutacji w genie *TREM2* co potwierdza wyniki badań innych autorów. Dodatkowo wykazano możliwość dziedziczenia recesywnego wariantu sekwencyjnego związanego z chorobą. Interesujące zestawienie wyników badań własnych z innymi populacjami europejskimi dotyczących wariantów eksonu 2 w.w. genu, wykazało znaczące różnice w częstości występowania tych wariantów zarówno wśród chorych jak i zdrowych ludzi. Różnice mogą wynikać ze zmiennej częstości określonego wariantu sekwencyjnego w określonej subpopulacji europejskiej, ale należy także wziąć pod uwagę jakość zastosowanych metod molekularnych i różne wielkości badanych grup.

Wszystkie powyższe artykuły cechuje wysoka rzetelność szerokich badań klinicznych i molekularnych oraz liczne grupy chorych i osób zdrowych. Uzyskane wyniki zawierają elementy oryginalności np. wskazanie na nowy czynnik ryzyka w postaci różnej długości poli(T) w genie *TOMM40*. Ważne są obserwacje związków pomiędzy określonymi wariantami sekwencyjnymi badanych genów czasem pojawienia się choroby. Wyniki powyższych badań wnoszą nowe elementy do patogenezy PCA i AD.

Powyższe cztery publikacje są współautorskie, niemniej z oświadczeń pozostałych autorów, a także biorąc pod uwagę pozycję nazwiska Habilitantki wśród nazwisk autorów (w trzech pracach jest pierwszym autorem lub jednym z pierwszych współautorów oraz w jednej drugim autorem), wnioskuję jednoznacznie, że udział dr Beaty Peptońskiej w powstaniu wszystkich z nich był znaczący. Zatem prace te mogą być uznane za istotny wkład Habilitantki w rozwój biologii (jako dyscypliny naukowej), czym spełniają definicję ustawową osiągnięcia naukowego.

Powyższą ocenę odnoszę do czterech publikacji przedstawionych jako osiągnięcie naukowe z zakresu genetyki chorób neurodegeneracyjnych. Pozostałe dwie prace związane z podłożem genetycznym predyspozycji fizycznych i psychicznych u wybitnych o różnych specjalnościach sportowców, moim zdaniem, nie wiążą się z powyższym problemem dlatego omówię je poniżej.

Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr Beaty Peptońskiej, z włączeniem czterech prac wchodzących w skład Jej osiągnięcia naukowego, stanowią 32 publikacje, które ukazały się w czasopiśmie indeksowanych przez *Journal Citation Reports* (JCR). Ponadto jest współautorem trzech monografii.

Część prac jest związana z głównym nurtem badań dr Peptońskiej i dotyczą związku polimorfizmów genowych z podatnością na wystąpienie i przebiegiem klinicznym chorób neurodegeneracyjnych człowieka, głównie choroby Alzheimera. We wczesnoobjawowej postaci tej choroby wykryto cztery mutacje w genie *PSEN1*, jednej w *PSEN2* i dwóch w genie *APP*. Trzy z nich zostały opisane po raz pierwszy. Dokonano szeregu obserwacji statusu klinicznego chorych AD w świetle znalezionych zmian sekwencyjnych także w regionach promotorowych powyższych genów. Dalsze poszukiwania genetycznych czynników ryzyka choroby AD dotyczyły szeregu wariantów sekwencyjnych w sumie w 11 różnych genach. Wykryto określone związki niektórych wariantów sekwencyjnych z ryzykiem wystąpienia AD.

Z kolei badania wariantów sekwencyjnych promotora genu *MPO* w stwardnieniu rozsianym (SM) wykazały nadreprezentację genotypu G/G w sekwencji promotorowej tego genu, co wiązało się głębszą atrofią mózgu (MRI).

Poszukiwania związków między genotypem a fenotypem dotyczyły też badania czynników sprzyjających przekształceniu się łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) do otępienia. Wykazano, że wśród osób podatnych na rozwój demencji występuje wyższy

poziom homocysteiny, wyższą częstość allelu *APOE4* niższym poziomem β -amyloidu w płynie mózgowo rdzeniowym. Ponadto sprawdzono, czy polimorfizm C677T genu *MTHFR* jest charakterystyczny dla określonej postaci choroby i nie wykazano takiego związku.

Dwie prace, które były moim zdaniem niepotrzebnie dołączone do cyklu prac związanych z osiągnięciem naukowym, dotyczyły określenia czynników genetycznych na funkcje układu nerwowego, „cechami psychicznymi i motywacją” wybitnych sportowców. Badano osiem miejsc polimorficznych w genach „związanych z sukcesem sportowym” i wykazano różne zależności. Mam wątpliwości co do interpretacji uzyskanych wyników badań – psychika człowieka jest niezwykle złożonym zjawiskiem i formułowanie wniosku, że „genetyczne warianty w systemie neurotransmiterów, wpływające potencjalnie na procesy psychiczne i emocje, oddziałują na sukces sportowy.....” jest przedwczesne. Należało by podjąć próbę analizy całego genomu a i tak, określenie znaczenia kilku tysięcy wariantów sekwencyjnych na psychikę wybitnego sportowca będzie niemożliwe. Ponadto wybrano sportowców obu płci z wielu bardzo różnych dziedzin sportu. Obawiam się „stygmatyzacji genetycznej” jeśli tego rodzaju badania zostaną wprowadzone do rutynowej opieki nad sportowcami.

Pomimo moich wątpliwości dotyczących nadmiernego stosowania przez recenzentów danych bibliometrycznych jako zasadniczych kryteriów oceny dorobku naukowego kandydata do stopnia naukowego, to z obowiązku recenzenta podaję, że „sumaryczny IF” Habilitantki wynosi = 99 (68,6 po uzyskaniu stopnia dr), liczba cytowań wynosi = 722 (Scopus) a indeks Hirscha (Scopus) = 16. W porównaniu do innych ocenianych przeze mnie wielu kandydatów do stopnia dra habilitowanego, są to wartości wysokie. Dlatego też, biorąc pod uwagę znaczący dorobek naukowy oraz osiągnięcie naukowe z zakresu roli wybranych czynników genetycznych na ryzyko zachorowania i przebieg choroby neurodegeneracyjnej skłaniam się do poparcia wniosku pomimo moich wątpliwości opisanych w powyższym akapicie a związanych z określaniem związków pomiędzy wariantami sekwencyjnymi kilku genów a sprawnością fizyczną i psychiczną wybitnych sportowców.

Na podkreślenie zasługuje fakt uczestnictwa przez Habilitantkę w realizacji projektów badawczych finansowanych przez Komitet Badań Naukowych bądź Narodowe Centrum Nauki: kierownik (jeden grant NCN), główny wykonawca (główny wykonawca dwa granty NCN, jeden KBN), wykonawca w ośmiu grantach NCN i trzech KBN. Współudział w licznych projektach badawczych i uzyskiwanie środków finansowych na realizację badań jest ważny w świetle możliwości prowadzenia prac naukowych na odpowiednio wysokim poziomie i pośrednio świadczy o zdolnościach organizacyjnych Kandydatki.

Działalność naukowa Habilitantki znalazła uznanie nie tylko w miejscu pracy gdzie trzykrotnie otrzymała nagrodę zespołową Dyrektora IMDiK, ale otrzymała także Stypendium Naukowym L’Oreal Polska dla Kobiet i Nauki oraz dwukrotnie otrzymała prestiżowe stypendium Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej dla młodych naukowców (2005 i 2006).

Uważam, że aktywność naukowa dr Beaty Peptońskiej jest wysoka i spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

W otrzymanej dokumentacji nie znalazłem informacji o krajowych i zagranicznych stażach naukowych Habilitantki.

Dr Peptońska w swoim autoreferacie nie przedstawiła szerokiej działalności dydaktycznej, co wiąże się z faktem, że pracuje w instytucie naukowym PAN i nie ma w swoich obowiązkach prowadzenia takich zajęć. Niemniej prowadziła autorskie zajęcia dla

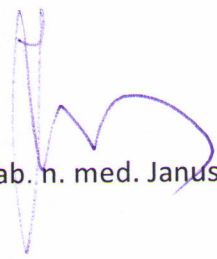
studentów na I roku AWF w Warszawie i opiekowała się pracami studentów Wydz. Farmacji WUM. Ponadto wygłosiła wykłady popularnonaukowe.

Ze względu na konieczność wykonywania badań na materiale klinicznym, Habilitantka współpracowała z kilkoma ośrodkami medycznymi w kraju, co wymaga zdolności organizacyjnych. Ponadto dr uczestniczyła w tworzeniu i utrzymaniu banku DNA chorych na choroby neurodegeneracyjne (7000 próbek) oraz wybitnych sportowców (600 próbek).

Zwraca uwagę aktywne uczestnictwo Habilitantki w 26 krajowych i 41 międzynarodowych konferencjach naukowych w Europie i USA. W wielu doniesieniach dr Peptońska jest pierwszym autorem a streszczenia były publikowane w międzynarodowych pismach. Wygłosiła pięć referatów na konferencjach krajowych.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę pozytywną ocenę osiągnięcia naukowego, znaczny dorobek naukowy i wysoką aktywność naukową a także pracy organizacyjnej Habilitantki uważam, że osiągnięcia dr n. biol. Beaty Peptońskiej spełniają podstawowe kryteria określone w art. 16 ustawy z dn. 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 zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455). Uważam iż oceniany dorobek i osiągnięcie naukowe odpowiada wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego n. medycznych w dyscyplinie medycyna. Dlatego też popieram wniosek dr Beaty Peptońskiej o przyznanie Jej stopnia naukowego dra habilitowanego.


Prof. dr hab. n. med. Janusz Limon