UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra Pediatrii
Zakład Propedeutyki Pediatrii i Chorób Rzadkich

Kierownik
prof. dr hab. Robert Śmigiel

Data: 07.09.2021

Ocena dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym

dr n. farm. Justyny Karolak
w postaci jednotematycznego cyklu sześciu publikacji
pod wspólnym tytułem
„Identyfikacja i charakterystyka podłoża genetycznego warunkującego powstawanie letalnych rozwojowych chorób płuc u noworodków"

Dr n. farm. Justyna Karolak ukończyła studia na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu, Wydział Rolnictwa i Bioinżynierii w 2010 roku uzyskując tytuł magistra inżyniera biotechnologii. W 2014 roku dr Justyna Karolak obroniła rozprawę doktorską pt. „*Złożoność aspektów genetycznych w wieloczynnikowych chorobach narządu wzroku – stożku rogówki i wysokiej krótkowzroczności* na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, uzyskując stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych. Od 2012 roku Habilitantka rozpoczęła pracę w Katedrze Genetyki i Mikrobiologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Ponadto Habilitantka ukończyła Podyplomowe Studium z Zakresu Analityki Medycznej oraz jest dyplomowanym diagnostą laboratoryjnym. Dr Justyna Karolak odbyła także dwa staże w Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston (TX, USA), w tym jeden staż dwuletni.

I. Ocena osiągnięcia naukowego w postaci jednotematycznego cyklu publikacji.

Osiągnięcie naukowe (w rozumieniu art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy) dr n. farm. Justyny Karolak, w postaci jednotematycznego cyklu sześciu publikacji z lat 2019-2020 pt „Identyfikacja i charakterystyka podłoża genetycznego warunkującego powstawanie letalnych rozwojowych chorób płuc u noworodków", oceniam bardzo pozytywnie, jako nowatorskie działanie oraz dobry warsztat badań molekularnych w dziedzinie genetyki chorób ultrarzadkich. Wynikające z prac wnioski mają charakter poznawczy, pomagają lepiej zrozumieć złożoną naturę biologii płuc człowieka i chorób genetycznych związanych z letalnymi wrodzonymi wadami płuc oraz mogą służyć ustaleniu standardów postępowania diagnostycznego, a w przyszłości terapeutycznego w omawianych chorobach rzadkich.

Wszystkie prace włączone w cykl habilitacyjny zostały opublikowane w renomowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Sumaryczny wskaźnik Impact Factor (IF) prac składających się na osiągnięcie naukowe Habilitantki wynosi 41,780, a sumaryczna punktacja MNiSW – 840.

Dr Justyna Karolak jest pierwszym autorem we wszystkich prezentowanych pracach, natomiast w dwóch pracach jest autorem równorzędnym. Wszystkie prace dotyczą identyfikacji i charakterystyki podłoża genetycznego letalnych wad rozwojowych płuc u człowieka (ang. *lethal lung developmental disorders*, LLDD), takie jak dysplazja pęcherzykowo-włośniczkowa (ang. *alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins*, ACDMPV), dysplazja zrazikowa (ang. *acinar dysplasia*, AcDys), wrodzona dysplazja pęcherzykowa (ang. *congenital alveolar dysplasia*, CAD) oraz pierwotna hipoplazja płuc (ang. *pulmonary hypoplasia*, PH).

Wrodzone wady płuc o charakterze letalnym należą do grupy chorób rzadkich ujawniających się w okresie perinatalnym i noworodkowo-niemowlęcym. Nieprawidłowości rozwojowe płuc będące głównym tematem zainteresowania Habilitantki to heterogenna genetycznie grupa chorób. Częstość występowania LLDD nie jest określona. Z uwagi na wysoką śmiertelność (80-90%), choroby te stanowią poważny problem medyczny i społeczny. Choroba rzadka zwana inaczej chorobą sierocą (*orphan disorder*) oznacza jednostkę chorobową, która występuje w populacji z częstością 1 na 2000 osób lub rzadziej. Czasem nawet częstość występowania tych chorób wynosi 1:100 tysięcy czy 1:500 tysięcy urodzeń – wtedy nazywamy je chorobami ultrarzadkimi. Zdefiniowano blisko 8 tys. chorób rzadkich, których lista jest nadal otwarta. Choroby te mają różnorodne objawy, postępujący przebieg i często niepomyślne rokowanie: obejmują zespoły wad rozwojowych, niepełnosprawność intelektualną, choroby neurologiczne, pulmonologiczne, dermatologiczne, endokrynologiczne, kardiologiczne, gastrologiczne, okulistyczne, nefrologiczne u dzieci i dorosłych. Większość z nich to choroby uwarunkowane genetycznie, ale są to także stany patologiczne na innym tle.

Każdy lekarz czy inny specjalista w dziedzinach medycznych spotyka się z tymi chorobami w swojej praktyce. Choroby rzadkie mają swoją charakterystyczną specyfikę z punktu widzenia naukowego, klinicznego, społecznego, organizacyjnego i ekonomicznego – są „samotne" i sieroce (*orphan disorder*) w każdej dziedzinie życia. Z drugiej strony poznanie dokładnej patogenezy chorób rzadkich umożliwia lepsze zrozumienie złożonej i heterogennej biologii człowieka oraz w dalszej konsekwencji, znalezienie odpowiedniej terapii dla chorych i ustalenie sposobu postępowania poprawiającego jakość życia pacjentów.

Celem przeprowadzonych przez Habilitantkę badań w prezentowanych sześciu publikacjach była identyfikacja i charakterystyka genów, których mutacje warunkują dysplazję zrazikową, wrodzoną dysplazję pęcherzykową oraz pierwotną hipoplazję płuc oraz dalsza identyfikacja i charakterystyka nieprawidłowości genetycznych u pacjentów z dysplazją pęcherzykowo-włośniczkową.

W prezentowanych publikacjach do dorobku habilitacyjnego uzyskano istotne naukowo wnioski:

- w pracy opublikowanej w Am J Hum Genet. 2019 (doi: 10.1016/j.ajhg.2018.12.010. PMID: 30639323) przedstawiono szeroką analizę genetyczną noworodków z wrodzonymi chorobami letalnymi płuc. Praca obejmowała imponującą liczbę ciężko chorych noworodków z ultrarzadkimi chorobami. Uzyskane wyniki rzuciły nowe światło na genetykę letalnych chorób płuc u noworodków, wskazując na rolę wariantów niekodujących w ich etiologii.

- w pracy opublikowanej w BMC Med Genomics. 2020 (doi: 10.1186/s12920-020-0701-6. PMID: 32143628) potwierdzono złożony model dziedziczenia LLDD obejmujący warianty kodujące (SNV lub CNV) genu *TBX4* oraz warianty niekodujące w regionie regulatorowym. Ponadto praca ta jest pierwszym doniesieniem o pacjencie z współwystępującymi nawracającymi heterozygotycznymi delecjami 17q23.1q23.2 i 16p11.2. w którym obecność, warunkuje powstanie wady rozwojowej płuc.

- w pracy opublikowanej w Clin Genet. 2019 (doi: 10.1111/cge.13605. PMID: 31309540) wykazano, że zmiany typu SNV w genach *CTNNB1* i *TBX4* mogą działać synergistycznie, wytwarzając odrębny fenotyp i powodując u badanego pacjenta niewydolność oddechową w okresie noworodkowym. To intrygujące odkrycie molekularne poszerza wiedzę o złożonym modelu dziedziczenia letalnych chorób płuc.

- w pracy opublikowanej w Am J Med Genet A. 2019 (doi: 10.1002/ajmg.a.61338. PMID: 31436901) wykazano kolejne molekularne czynniki predysponujące do wystąpienia ACDMPV. Udowodniono, że tandemowe powtórzenia w obrębie wyspy CpG, zlokalizowanej w genie *FOXF1*, predysponuje do powstawania mutacji. Wykryty tzw *hot-spot* jest drugim „gorącym" miejscem w chromosomie 16q24.1 powiązanym z ACDMPV. Wcześniej zidentyfikowano miejsce niestabilności genomu w 16q24.1, obejmujące dwa ewolucyjnie

młode elementy LINE-1 i *Alu* zlokalizowane na skraju enhancera *FOXF1*, które pośredniczą w tworzeniu CNV o różnej wielkości.

- w pracy opublikowanej w J Mol Diagn. 2020 (doi:10.1016/j.jmoldx.2019.12.007. PMID: 32036090) wskazano znaczenie mozaikowości somatycznej u rodziców dziecka z choroba letalną płuc. W związku z wykryciem mutacji mozaikowych w 22% badanych rodzin zaproponowano zastosowanie bardziej czułych i ilościowych metod molekularnych (np.: BDA lub ddPCR), które bardziej precyzyjnie potrafią określić poziom mozaikowości. Praca ta przyczynia się do tworzenia standardu diagnostycznego w zaburzeniach rozwojowych płuc obejmującego nie tylko badanego probanta ale i jego krewnych, poprawiając w ten sposób poradnictwo rodzinne.

- w pracy opublikowanej w Am J Respir Crit Care Med. 2019 (doi: 10.1164/rccm.201903-0495TR. PMID: 31189067) zaproponowano algorytm obejmujący postępowanie kliniczne przy podejrzeniu LLDD, pobranie materiału biologicznego do dalszych badań, wykonanie badania histopatologicznego oraz diagnostyki genetycznej w LLDD dotyczącej analizy genów *FOXF1*, *TBX4* lub *FGF10*, a także badań identyfikujących delecje chromosomowe oraz zmiany genetyczne sekwencji kodujących jak i niekodujących.

Uważam, że powyższe prace dotyczą wspólnej grupy wrodzonych zaburzeń rozwojowych płuc i umieszczenie ich w jednym cyklu publikacyjnym jest uzasadnione. Wyniki omówionych powyższych prac bezsprzecznie przyczyniają się do lepszego zrozumienia patomechanizmów omawianych chorób rzadkich, pomagają zrozumieć podłoże genetyczne LLDD u noworodków. Natomiast opracowany model diagnostyczny umożliwia poprawę diagnostyki i daje nadzieję na strategię terapeutyczną przyczyniając się do poprawy opieki nad chorymi z ciężkimi wrodzonymi chorobami płuc i ich rodzinami. Ponadto wyniki przedstawionych osiągnięć są podstawą naukową do dalszych prac nad wadami płuc u człowieka.

II. Ocena innych osiągnięć naukowo-badawczych.

Istotna aktywność naukowa i osiągnięcia naukowo-badawcze dr n. farm. Justyny Karolak spełniają kryteria niezbędne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Habilitantka jest specjalistą farmogii molekularnej, która od czasu obrony stopnia naukowego doktora zajmuje się głównie problemami naukowymi chorób rzadkich obejmujących układ oddechowy.

Oprócz opisanej powyżej i zrecenzowanej naukowej działalności dr n. farm. Justyny Karolak będącej podstawą rozprawy habilitacyjnej i dotyczącej badań nad genotypem oraz korelacją genotypowo-fenotypową chorych z wrodzonymi chorobami letalnymi płuc, zainteresowania naukowe Habilitantki skupiały się na podstawach genetycznych

wieloczynnikowych chorób narządu wzroku: stożka rogówki oraz wysokiej krótkowzroczności oraz badaniach dotyczących mozaikowości u człowieka.

Analizując dorobek Habilitantki wyraźnie zauważa się znaczący wzrost aktywności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych. Powyższe dane dowodzą, że Habilitantka jest dobrze rozwijającym się naukowcem, który ma jeszcze przed sobą największe osiągnięcia na polu nauki jako molekularny ekspert w rzadkich chorobach, z pewnością nie tylko dotyczących układu oddechowego.

Wymiernym odzwierciedleniem aktywności naukowej Habilitantki jest sumaryczny współczynnik wpływu (IF) z całego dorobku wynoszący 125,561 (2414 pkt MNiSW) wraz z indeksem Hirscha (11) i liczbą cytowani 298 (bez autocytowań 258) w dniu złożenia dokumentów do postępowania habilitacyjnego. Sumaryczny IF oceniam jako nadzwyczajnie dobry na tym etapie pracy naukowej w skali kraju i świata oraz całkowicie wystarczający do postępowania habilitacyjnego. Godne podkreślenia jest, że dr Justyna Karolak jest pierwszym autorem w 14 wysoko „impaktowanych" publikacjach spośród 24 prac poza cyklem habilitacyjnym (o współczynniku wpływu **IF: 44,401** i punktach **MNiSW: 719**). Habilitantka uczestniczyła jako *investigator* w dwóch grantach międzynarodowych, w 7 grantach krajowych (w 5 z nich była i w niektórych nadal jest kierownikiem) oraz 5 grantach uczelnianych. Za powyższe osiągnięcia dr Justyna Karolak otrzymała 3 nagrody indywidualne, trzy razy otrzymała stypendia naukowe.

Według mojej oceny jak na młodego naukowca, powyższe osiągnięcia są imponujące i godne podziwu. Warte jest podkreślenia, że po złożeniu dorobku habilitacyjnego dr Justyna Karolak nadal intensywnie publikuje i nawiązuje nowe kontakty naukowe i kliniczne, co rokuje kolejnymi wybitnymi osiągnięciami.

Ponadto podsumowując tę część recenzji stwierdzam, że do niewątpliwych zalet dr Justyny Karolak należy cenna umiejętność pracy w zespole i współpracy ze specjalistami różnych dziedzin biologii molekularnej i medycyny, w tym w grupach międzynarodowych oraz pracy w różnych ośrodkach, w tym zagranicznych (stąd można wymienić dużo prac międzyośrodkowych w dorobku Habilitantki). Należy także podkreślić wysoką umiejętność dobrego publikowania swoich osiągnięć naukowych.

III. Inna działalność.

W ramach działalności organizacyjnej i dydaktycznej Dr Justyna Karolak uczestniczyła w 38 konferencjach międzynarodowych włącznie z prowadzeniem 11 wykładów oraz w 18 konferencjach krajowych. Dr Karolak otrzymała dwa międzynarodowe stypendia konferencyjne i cztery wyróżnienia na międzynarodowych konferencjach.

Habilitantka była recenzentką 27 artykułów naukowych z zakresu biologii molekularnej i chorób genetycznych w czasopismach, była promotorką jednej pracy magisterskiej oraz opiekunką siedmiu prac magisterskich studentów Analityki Medycznej w UMP. Dr Justyna Karolak była promotorką pomocniczą w trzech przewodach doktorskich. Ponadto Habilitantka była członkinią komitetu naukowego jednej konferencji i jest członkinią Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

W dorobku Habilitantki zauważalna jest również aktywność popularno-naukowa.

IV. Podsumowanie.

Podsumowując moją opinię o osiągnięciach naukowych dr n. farm. Justyny Karolak stwierdzam, że zarówno Jej osiągnięcia naukowe obejmujące wrodzone choroby płuc o charakterze letalnym w postaci habilitacyjnego cyklu 6 publikacji pod wspólnym tytułem „Identyfikacja i charakterystyka podłoża genetycznego warunkującego powstawanie letalnych rozwojowych chorób płuc u noworodków", jak i Jej szeroka aktywność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna w innych dziedzinach biologii molekularnej i medycyny, stanowią ważny wkład w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej. Dr n. farm. Justyna Karolak spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego w rozumieniu art. 221 ust. 5 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2021.478). W uznaniu tego faktu wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wniosek o dopuszczeniu dr Justyny Karolak do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Wrocław, 07.09.2021 rok

Prof. dr hab. Robert Śmigiel

Robert Śmigiel