

Prof. dr hab. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Endokrynologii Płodności

Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

92-213 Łódź, ul. Pomorska 251

Tel. 42 201-41-42

E-mail: jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Łódź, dn. 7 maja 2021 r.

Recenzja osiągnięć dr n. med. Agnieszki Gach

z Zakładu Genetyki

Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
w dyscyplinie nauki medyczne

Ocenę przeprowadziłam na podstawie następujących dokumentów, które otrzymałam w wersji papierowej: Autoreferat w wersji polskiej, wykaz osiągnięć naukowych, wersje pełnotekstowe 3 publikacji składających się na główne osiągnięcie naukowe, zestaw oświadczeń współautorów publikacji przedstawionych jako główne osiągnięcie naukowe, analiza bibliometryczna publikacji autorstwa dr n. med. Agnieszki Gach przygotowana przez St. Inspektora ds. bibliotekoznawstwa Ewę Stawiak vel Konieczną, kopia dyplomu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny.

1. Przebieg pracy zawodowej, uzyskane specjalizacje i stopnie naukowe

Dr Agnieszka Gach ukończyła studia medyczne i uzyskała tytuł lekarza na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2002 r. W tym samym roku rozpoczęła staż naukowy w Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School w Bostonie w USA, który trwał do sierpnia 2004 r. W latach 2005-2009 odbywała studia doktoranckie w I Katedrze Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, które zakończyły się obroną z wyróżnieniem pracy doktorskiej pod kierunkiem prof. Wojciecha Młynarskiego. W 2006 r. została zatrudniona w Zakładzie Genetyki Instytutu-Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP), początkowo na etacie młodszego asystenta, w 2009 r. lekarza rezydenta, w 2013 r. starszego

asystenta, a w 2019 r. objęła stanowisko adiunkta i p.o. Kierownika Zakładu Genetyki. W 2013 r. dr Gach uzyskała specjalizację lekarską w zakresie genetyki klinicznej.

2. Ocena osiągnięć naukowych

A. Ocena osiągnięcia naukowego, które stanowiło znaczny wkład autora ubiegającego się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Habilitantka przedstawiła do oceny osiągnięcie naukowe pt. „Badania nad podłożem genetycznym wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego”, które składa się z 3 prac oryginalnych opublikowanych w roku 2020 o łącznym IF – 9,913 i punktacji MNiSW - 310. We wszystkich tych pracach Habilitantka jest pierwszym autorem. Współautorzy w swoich oświadczeniach wskazują na dominujący udział dr Gach w koncepcji i prowadzeniu badań oraz w przygotowaniu publikacji. Wszystkie artykuły napisane są w języku angielskim w czasopismach o międzynarodowym zasięgu.

Celem podejmowanych przez Habilitantkę badań była identyfikacja i analiza uwarunkowań genetycznych wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego (ang. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism, CHH). Badaniami objęto kobiety i mężczyzn z CHH. Rekrutacja została przeprowadzona w wielu ośrodkach w kraju, co umożliwiło ocenę większej grupy pacjentów z dobrze udokumentowanym klinicznie CHH.

Badania przeprowadzono przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji (ang. Next Generation Sequencing, NGS), ogólnodostępnych baz danych oraz dedykowanego oprogramowania do analizy wariantów. W pierwszej fazie wykonano resekwencjonowanie NGS z wykorzystaniem autorskiego panelu genów, a w drugiej w wybranych przypadkach analizowano dane z sekwencjonowania całoksomowego (ang. Whole Exome Sequencing, WES).

Dr Gach wykazała m.in.

- obecność nowych wariantów znanych genów *ANOS1* i *FGFR1* oraz wysoką zmienność genetyczną tych regionów,
- nowe kombinacje dwu- i trzygenowe w dziedziczeniu oligogenowym,
- nowe warianty w genach kandydackich o prawdopodobnym znaczeniu w etiologii CHH,
- zależności genotyp-fenotyp dla nowych wariantów genetycznych związanych z CHH.

Na podkreślenie zasługuje stworzenie panelu 51 genów do celowanego NGS jako wiarygodnego narzędzia do diagnostyki molekularnej pacjentów z CHH.

Badania przeprowadzone przez dr Gach wpisują się doskonale w aktualny trend tworzenia medycyny spersonalizowanej, która stwarza szansę na optymalizację postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u osoby z konkretnym zaburzeniem, w tym przypadku z CHH.

Główne osiągnięcie dr Agnieszki Gach oceniam bardzo wysoko. Wyniki wnoszą nowe, wartościowe elementy do wiedzy o podłożu genetycznym CHH i mają wymiar naukowy, jak i zastosowanie w praktyce klinicznej.

B. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

Zbioreza liczba publikacji znajdująca się w analizie bibliometrycznej wykazuje 19 publikacji oryginalnych z IF oraz 4 bez IF, 5 prac z opisem przypadków klinicznych, 3 publikacje pogładowe oraz 1 rozdział w podręczniku, a ponadto 21 komunikatów konferencyjnych.

Sumaryczny IF publikacji zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 84,605, w tym 17,764 publikacji z pierwszym autorstwem, punktacja MNiSW – 1113. Liczba cytowań według bazy Web of Science Core Collection bez autocytowań – 392, według bazy Scopus bez autocytowań – 344, Indeks Hirscha – 8.

Tematyka badań dr Gach podczas stażu w USA dotyczyła przekazywania sygnałów komórkowych w przeroście mięśnia sercowego. Jej efektem były dwie prace oryginalne opublikowane w 2006 i 2007 r.

Z kolei podczas studiów doktoranckich tematyka badań naukowych dr Gach była poświęcona podłożu molekularnemu, patofizjologii oraz objawom klinicznym, a także efektem terapeutycznym w cukrzycy noworodkowej. Wyniki badań były podstawą pracy doktorskiej oraz 10 publikacji, w których Habilitantka była pierwszą autorką lub współautorką.

W latach 2016-2019 Habilitantka współpracowała z Zakładem Biotechnologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w badaniach nad patomechanizmem stanu przedrzucawkowego u kobiet ciężarnych. Analiza bioinformatyczna genów zlokalizowanych na chromosomie X pozwoliła na wytypowanie genu kodującego białko NEMO jako kluczowego aktywatora czynnika NF κ B, który prawdopodobnie ma znaczenie w rozwoju stanu przedrzucawkowego. Badania zostały opublikowane w 4 pracach oryginalnych.

Dr Gach współpracowała naukowo także z Kliniką Gastroenterologii, Immunologii i Pediatrii, Kliniką Endokrynologii i chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kliniką Neonatologii i Zakładem Diagnostyki Obrazowej ICZMP. W badaniach zajmowała się m.in. wpływem folianów na rozwój alergii pokarmowych u dzieci, rodzinie

występującą lipodystrofią, rozwojem dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodków urodzonych przedwcześnie, rodzinną hipercholesterolemią zagrożoną przedwcześnie występującą miażdżycą.

Dr Gach była głównym wykonawcą w grantie promotorskim KBN w latach 2006-2008, a także kierownikiem grantów NCN: Sonata w latach 2013-2017 oraz Preludium w latach 2015-2019. Była także kierownikiem grantu ufundowanego przez firmę Servier w latach 2007-2008.

Habilitantka jest również pomysłodawcą i opiekunem projektów kierowanych przez młodych naukowców z Zakładu Genetyki ICZMP. Dwa z tych projektów uzyskały finansowanie ICZMP. Projekty dotyczą: opracowania nowej metody do szybkiej oceny najczęstszych aneuploidii u płodu oraz podłoża genetycznego wrodzonej łamliwości kości i aterogennej dyslipidemii.

Praca naukowa dr Gach została dostrzeżona i uhonorowana jeszcze przed obroną pracy doktorskiej przez Fundację Na Rzecz Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny stypendium naukowym dla doktorantów, a także przez Fundację Na Rzecz Nauki Polskiej stypendium START dla młodych uczonych. Otrzymała także nagrodę indywidualną za osiągnięcia naukowe w latach 2005-2007 od Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz grant naukowy od firmy Servier.

Całokształt dorobku naukowego dr Agnieszki Gach uważam za wartościowy, nowatorski i całkowicie wystarczający do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

3. Inne aktywności

A. Działalność dydaktyczna

Działalność dydaktyczna dr Agnieszki Gach jest ściśle związana z Jej działalnością zawodową i naukową. Podczas studiów doktoranckich w I Katedrze Pediatrii prowadziła seminaria i ćwiczenia w ramach zajęć z pediatrii dla studentów polsko- i anglojęzycznych. Była ponadto wykładowcą podczas kursów dla diagnostów specjalizujących się w diagnostyce genetycznej.

Była opiekunem specjalizacji 3 lekarzy specjalizujących się w genetyce klinicznej. Jest opiekunem 3 młodych naukowców, a także promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim.

Od 2012 r. jest jurorem w ogólnopolskim konkursie „Droga na Harvard”, którego celem jest promowanie studiów na renomowanych uczelniach zagranicznych.

Dr Gach przedstawiała wyniki prac naukowych na konferencjach polskich i zagranicznych. Jest autorką 3 prac poglądowych popularyzujących zagadnienia genetyczne.

B. Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

Dr Gach była edytorem numeru specjalnego czasopisma *Frontiers in Genetics* (IF 3,258).

C. Recenzowanie publikacji i projektów naukowych

Dr Gach była w 2013 r. recenzentem projektów naukowych zgłoszonych do Narodowego Centrum Nauki w ramach projektów Preludium i Sonata.

Habilitantka jest recenzentem prac zgłaszanych do czasopism naukowych o zasięgu międzynarodowym m.in. *Pediatric Diabetes*, *Frontiers in Genetics*, *Molecular Genetics and Genomic Medicine*.

D. Udział w konferencjach naukowych

Dr Gach była członkiem komitetu organizacyjnego Polskiego Kongresu Genetyki w 2016 r. Ponadto Habilitantka brała aktywny udział w konferencjach naukowych międzynarodowych i krajowych. Dwukrotnie była wykładownicą zaproszoną na konferencje. Jest współautorką 21 doniesień konferencyjnych.

E. Członkostwo w towarzystwach naukowych

Dr Gach jest członkiem polskich (Polskie Towarzystwo Genetyki Medycznej, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) oraz europejskich towarzystw naukowych (European Atherosclerosis Society, European Society of Human Genetics).

Wniosek końcowy

Przedstawione mi do oceny osiągnięcia dr n. med. Agnieszki Gach, w tym cykl publikacji przedstawionych jako główne osiągnięcie naukowe pt. „Badania nad podłożem genetycznym wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego”, stanowią istotny wkład w rozwój dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, a szczególnie genetyki klinicznej. Całokształt dorobku naukowego, zawodowego i dydaktycznego Habilitantki jest wystarczający do dopuszczenia dr n. med. Agnieszki Gach do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.


Prof. dr hab. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer