

Dr hab. n. med. Monika Ołdak, prof. IFPS  
Zakład Genetyki  
Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu  
ul. M. Mochnackiego 10  
02-042 Warszawa  
tel. 22-276-95-85  
[m.oldak@ifps.org.pl](mailto:m.oldak@ifps.org.pl)

Warszawa, 29 lipca 2019

**Ocena osiągnięcia naukowego pt. „Opracowanie i zastosowanie metod biologii molekularnej w diagnostyce genetycznej komórek rozrodczych i zarodków” oraz pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, dorobku dydaktycznego i organizacyjnego dr Joanny Liss w postępowaniu habilitacyjnym**

Ocena została przygotowana na prośbę prof. dr hab. Włodzimierza Meissnera Dziekana Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego zgodnie z decyzją Centralnej Komisji do spraw Stopni i Tytułów z dn. 3 czerwca 2019 roku, w ramach której zostałam powołana do pełnienia funkcji recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym Pani dr Joanny Liss. Oceny dokonałam na podstawie przekazanych mi materiałów, które zawierały:

1. wniosek Habilitantki o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego
2. kopię dyplomu potwierdzającego stopień doktora
3. autoreferat w języku polskim i angielskim
4. kopię publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe
5. wykaz opublikowanych prac naukowych
6. informację o innych osiągnięciach naukowych, osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki
7. oświadczenia współautorów publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

Przedstawione materiały były kompletne i spełniały wymogi formalne.

Dr J. Liss uzyskała tytuł magistra w roku 1995 na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. Pracę doktorską pod tytułem „Wstępna ocena wpływu infekcji HPV na rozwój raka szyjki macicy na podstawie obecności DNA wirusowego w zainfekowanych komórkach” obroniła w roku 2000 na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku. Jej promotorem był prof. dr hab. Czesław

Wójcikowski. Habilitantka jest zatrudniona na stanowisku kierownika w Laboratorium In Vitro i Banku Komórek Rozrodczych i Zarodków w Klinice Leczenia Niepłodności INVICTA, a od 2018 roku również na stanowisku adiunkta w Katedrze Biologii i Genetyki Medycznej, Wydziału Biologii, Uniwersytetu Gdańskiego.

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

W skład ocenianego osiągnięcia wchodzi 6 prac:

1. Liss J i wsp., Fertil Steril 2008
2. Liss J i wsp., Ginekol Pol 2010
3. Liss J i wsp., Folia Histochem Cytobiol 2015
4. Łukaszuk K i wsp., Fertil Steril 2015
5. Liss J i wsp., Ginekol Pol 2016
6. Liss J i wsp., Reprod Fertil Dev 2018

Prace te zostały opublikowane w czasopismach o różnym zasięgu, od wiodących (Fertility and Sterility) do dalszoplanowych czasopism specjalistycznych (Ginekologia Polska). Większość prac to publikacje oryginalne, jedna z publikacji jest pracą przeglądową, jedna opisem przypadku klinicznego. W pięciu z prac Habilitantka jest pierwszym autorem, w trzech artykułach pełni funkcję również autora korespondującego. Są to dwie prace opublikowane w Ginekologii Polskiej (artykuł przeglądowy oraz praca oryginalna w języku polskim) oraz jedna w Fertility and Sterility (opis przypadku klinicznego).

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego przedstawiają spójny ciąg badań nad opracowaniem i wdrożeniem metod diagnostyki preimplantacyjnej dla pacjentów obciążonych chorobami genetycznie uwarunkowanymi oraz zmagających się z niepowodzeniami rozrodu z powodu nieprawidłowości genetycznych w komórkach rozrodczych. Diagnostyka preimplantacyjna polega na wykonaniu badań genetycznych komórki jajowej przed jej zapłodnieniem lub komórek zarodka przed jego wprowadzeniem do macicy. Wyniki prowadzonych przez Habilitantkę badań mają duży wymiar praktyczny. Umożliwiły one wprowadzenie do praktyki klinicznej metod diagnostyki preimplantacyjnej komórek zarodka. Opracowane podejścia diagnostyczne były innowacyjne w skali kraju. Habilitantka pracuje w wiodącym zespole wprowadzającym metody diagnostyki preimplantacyjnej w Polsce. Jej warsztat



badawczy obejmuje różne metody z zakresu genetyki i cytogenetyki molekularnej. Na szczególną uwagę zasługuje bardzo sprawne posługiwanie się materiałem, który jest przedmiotem badań. Komórki rozrodcze lub komórki zarodka są materiałem szczególnie trudnym do badania i wymagającym technicznie. Otrzymuje się z nich bardzo małe ilości DNA, bardzo ograniczone są możliwości wykonywania powtórzeń uzyskanych oznaczeń i bardzo duże jest ryzyko kontaminacji innym materiałem genetycznym.

Praca Liss i wsp. Fertil Steril 2008 jest krótkim opisem przypadku klinicznego dwóch par mających wysokie ryzyko posiadania potomstwa obciążonego zespołem Smitha-Lemlego i Opitza (SLOS), który zaliczany jest do jednej z najczęstszych chorób metabolicznych w Polsce. Analiza DNA blastomerów z wykorzystaniem opracowanej przez Habilitantkę metody zagnieżdżonego PCR (*nested PCR*) i analizę długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP) na obecność dwóch wariantów patogennych genu *DHCR7* wykrytych u badanych par pozwoliła na wybranie zarodków pozbawionych tych zmian genetycznych, co zakończyło się urodzeniem zdrowych dzieci. Habilitantka jest pierwszym autorem tej pracy. Opisana metoda stanowi autorski wkład Habilitantki w rozwój diagnostyki przedurodzeniowej SLOS. Jej wkład (50%) polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań, które zostały przez nią opracowane oraz interpretacji wyników i napisaniu części manuskryptu.

Praca Liss J i wsp., Ginekol Pol 2010 przedstawia opis diagnostyki preimplantacyjnej dla pięciu par obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia u potomstwa rdzeniowego zaniku mięśni (SMA1). Stosując metodę zagnieżdżonego PCR i analizę długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP) Habilitantka wyodrębniła komórki pozbawione delekcji fragmentu genu *SMN1*, co przyczyniło się do urodzenia zdrowych dzieci. Habilitantka jest pierwszym autorem tej pracy. Jej wkład w przygotowanie publikacji (70%) polegał na zaplanowaniu, wykonaniu badań, interpretacji wyników oraz przygotowaniu części manuskryptu.

Praca Liss J i wsp., Folia Histochem Cytobiol 2015 dotyczy wykorzystania fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) do oceny liczby wybranych chromosomów w komórkach zarodków, które powstały z komórek rozrodczych nosicieli translokacji robertsonowskich lub wzajemnych. Uzyskane wyniki na podstawie badania 77 par (521

blastomerów) wykazały bardzo wysoki odsetek niezrównoważenia materiału genetycznego zarodków. Pokazały również, że podanie zarodków zrównoważonych genetycznie (na podstawie przeprowadzonych analiz) pozwala na uzyskanie zdrowych ciąż ze skutecznością porównywalną do skuteczności uzyskiwanej u pacjentów bez translokacji. Habilitantka jest pierwszym autorem tej pracy. Jej wkład (45%) w powstanie tej pracy polegał na zebraniu danych do analizy, opracowaniu wyników i przygotowaniu części manuskryptu.

Praca Łukaszuk K i wsp., Fertil Steril 2015 jest w mojej ocenie jednym z najciekawszych artykułów wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Wyniki tej pracy wskazują na przydatność metody sekwencjonowania następnej generacji (NGS) do oceny aneuploidii zarodków w diagnostyce preimplantacyjnej. NGS może być wykorzystane nie tylko do analizy komórek trofoektodermi, ale również pojedynczych blastomerów. Wyniki tych badań nie zostały jednak omówione w autoreferacie, który w zakresie tej publikacji ogranicza się wyłącznie do wspomnienia o opracowaniu metod lizy komórek podlegających badaniu. Jednak ani Autoreferat, ani publikacja nie podaje na czym polegała opracowana przez Habilitantkę metoda lizy badanych komórek. Habilitantka wymienia ciała kierunkowe, blastomery i komórki z blastocysty, podczas gdy w publikacji materiałem do badań były blastomery. Habilitantka jest piątym z ośmiu autorów tej publikacji. Jej wkład, szacowany na 15%, polegał na zebraniu danych do analizy, przeprowadzeniu analiz i przygotowaniu części manuskryptu.

W pracy Liss J i wsp., Ginekol Pol 2016, która jest artykułem przeglądowym, przedstawiono wady i zalety różnych metod stosowanych do potrzeb diagnostyki preimplantacyjnej, zwracając szczególną uwagę na techniki wysokoprzepustowe tj. porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (aCGH) i NGS. Habilitantka jest pierwszym autorem tej pracy. Wkład Habilitantki polegał na opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie i wyborze piśmiennictwa oraz przygotowaniu części manuskryptu.

Praca Liss J i wsp., Reprod Fertil Dev 2018 pokazuje skuteczność metody NGS w diagnostyce preimplantacyjnej z wykorzystaniem mrożonych zarodków. Statystycznie istotne różnice między grupą badaną a grupą kontrolną obserwowano w zakresie ciąży klinicznej, implantacji zarodka i częstości poronień. Habilitantka jest pierwszym



autorem tej pracy. Jej wkład (45%) polegał doborze badanej grupy, analizie danych i przygotowaniu części manuskryptu.

W Autoreferacie nie uniknięto różnych nieścisłości. Wymieszane są typy chorób genetycznie uwarunkowanych i mechanizmy prowadzące do ich powstania np.: „u par obarczonych nieprawidłowościami genetycznymi takimi jak: choroby jednogenowe, mutacje punktowe, translokacje czy inne zaburzenia dotyczące genów.” Nieprecyzyjnie sformułowane są zdania: „Pozwoliła na uzyskanie zdrowej ciąży i urodzenie zdrowych dzieci, bez ryzyka nosicielstwa tej choroby”, „W Polsce jak dotąd nie było możliwe wykluczenie ryzyka urodzenia chorego dziecka u rodziców nosicieli wadliwego genu.”, „ocena ploidii w zarodku na etapie przedimplantacyjnym pozwala uniknąć ryzyka wystąpienia wady u płodu”. Należy mieć na uwadze, że zmiany genetyczne mogą występować *de novo*, choroby genetycznie uwarunkowane mogą powstać w różnym mechanizmie na skutek uszkodzeń pojedynczych genów lub aberracji chromosomowych, a każda metoda diagnostyczna obarczona jest ryzykiem błędu. Habilitantka pisze, że „uzyskane wyniki pozwoliły jednoznacznie wysunąć hipotezę, że ocena ploidii zarodka (...) daje wyższe szanse powodzenia leczenia (...)”, podczas gdy ta hipoteza była sprawdzana w omawianym badaniu (Liss i wsp., 2018).

Przedstawione publikacje tworzą spójny ciąg badań w bardzo ważnej i jednocześnie ciekawej dziedzinie, która stanowi jeden z istotnych nurtów w genetyce człowieka. Prowadzone badania bezpośrednio wiążą się z etiologią poważnych, nieuleczalnych chorób. Zastosowanie metod opracowanych przez Habilitantkę daje szansę rodzinom obciążonym dużym ryzykiem wystąpienia choroby genetycznie uwarunkowanej na posiadanie zdrowego potomstwa. Aspekt praktyczny podnosi znaczenie prezentowanych w rozprawie prac badawczych.

### **Ocena pozostałego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego, współpracy naukowej i popularyzacji nauki**

Poza publikacjami składającymi się na osiągnięcie naukowe dorobek Habilitantki obejmuje 29 publikacji zawartych w bazie Journal Citation Reports oraz 5 publikacji w czasopiśmie bez współczynnika oddziaływania, które ukazały się w latach 2003-2019. Dr J Liss była współwykonawcą w grantach NCN, KBN i projekcie międzynarodowym

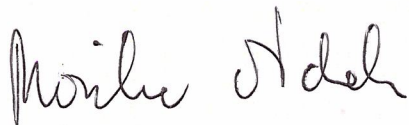
finansowanym przez rząd flamandzki oraz trzech projektach finansowanych przez Akademię Medyczną w Gdańsku. Jest współautorką 67 doniesień zjazdowych (wystąpień oraz plakatów). Trzykrotnie otrzymała nagrody Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (danej Akademii Medycznej w Gdańsku). Habilitantka nie wykazała udziału w kierowaniu projektami naukowymi, komitetach organizacyjnych, konsorcjach lub sieciach badawczych. Od 2014 jest członkiem zarządu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii, pełniąc funkcję przewodniczącej Sekcji Embriologicznej oraz członkiem czterech innych towarzystw naukowych. Jest członkiem zespołu ekspertów Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii oraz Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Odbyła liczne krótkoterminowe staże w ośrodkach zagranicznych.

Osiągnięcia dydaktyczne to wykłady na kursach specjalizacyjnych dla lekarzy i wykłady dla studentów, współautorstwo skryptu dla studentów medycyny, opieka naukowa nad czterema pracami magisterskimi, promotorstwo dwóch prac licencjackich i jednej pracy magisterskiej.

### **Wnioski końcowe**

Biorąc pod uwagę osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne Pani dr Joann Liss przedstawione w ocenianych dokumentach, popieram jej wniosek do Rady Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk biologicznych w zakresie biologii.

Dr hab. n. med. Monika Ołdak



Dr hab. n. med. Monika Ołdak  
specjalista genetyki klinicznej  
1650724