

nr. 16.12.2019 UC

Dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski, prof. UJ  
Zakład Genetyki Medycznej  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

**Recenzja osiągnięcia naukowego i istotnej aktywności naukowej  
doktor Agnieszki Rózdżyńskiej-Świątkowskiej, będących podstawą postępowania  
habilitacyjnego,**  
przygotowana na zlecenie Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów  
z dnia 4 listopada 2019

**Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej Habilitantki:**

Doktor Agnieszka Rózdżyńska-Świątkowska jest absolwentką Wydziału Biologii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, gdzie uzyskała stopień magistra biologii w roku 2007. W roku 2012, na tym samym wydziale obroniła pracę doktorską „Wzorzec wzrastania cech rozwoju fizycznego dzieci chorych na mukopolisacharydozę typu I i II (MPS I i MPS II)”, uzyskując stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii, ze specjalnością z antropologii. Od roku 2007 Habilitantka związana jest z Instytutem „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, gdzie rozpoczęła pracę jako asystent w Pracowni Antropologii Kliniki Pediatrii, a od roku 2013 pracuje jako kierownik Pracowni Antropologii. Od roku 2017 jest zatrudniona jako adiunkt w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

**Ocena osiągnięcia naukowego:**

Jako osiągnięcie naukowe wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego doktor Agnieszka Rózdżyńska-Świątkowska przedstawiła cykl siedmiu prac zatytułowany „Znaczenie analiz antropologicznych w badaniach ontogenezy chorych na lizosomalne choroby spichrzeniowe, ze szczególnym uwzględnieniem

mukopolisacharydoz”. Przedstawione osiągnięcie naukowe jest tematycznie kontynuacją pracy doktorskiej Kandydatki.

Cykl artykułów składających się na przedstawione osiągnięcie obejmuje siedem prac opublikowanych w latach 2014-2019 w czasopismach: Pediatrics and Neonatology, World Journal of Pediatrics, PLoS One, Journal of Applied Genetics, Pediatrics International, Journal of Inherited Metabolic Disease Reports oraz Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. W pięciu pracach Kandydatka jest pierwszym autorem, w pozostałych dwóch współautorem. Łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) przedstawionego osiągnięcia naukowego wynosi 8,941, a zatem spełnia wymagania stawiane w trakcie przewodu habilitacyjnego. Wkład autorski Habilitantki w przedstawionym osiągnięciu naukowym jest oszacowany na około 50% (cztery prace – 60-70%, dwie prace – 30%, jeden artykuł – 10%), co odpowiada realnemu nakładowi pracy i jest zgodne z oświadczeniami współautorów. Wkład koncepcyjny i samodzielność w prowadzeniu badań świadczy o dojrzałości naukowej autorki.

Pierwsze pięć prac z przedstawionego cyklu dotyczy oceny rozwoju fizycznego i fenotypu chorych na mukopolisacharydozę. Praca szósta opisuje zastosowanie analizatora składu ciała do oceny proporcji między tkanką tłuszczową i mięśniową. Ostatnia praca, mająca charakter poglądowy, charakteryzuje znaczenie analiz antropologicznych u chorych na rzadkie choroby genetyczne.

Organizm człowieka rozwija się zgodnie z biologicznym „skryptem” zapisanym w naszym kodzie genetycznym. Zaburzenia wzrastania, dysharmonia proporcji budowy ciała lub charakterystyczny wygląd twarzy (określany potocznie jako dysmorfia) są ważnymi wskaźnikami obecności specyficznych chorób o podłożu genetycznym, wyprzedzając często inne objawy choroby. Wszyscy ludzie mają intuicyjną koncepcję dysharmonii budowy ciała, a zwłaszcza twarzy. Na bardziej wyrafinowanym poziomie genetycy kliniczni i chirurdzy, dzięki szkoleniom i doświadczeniu nabywają umiejętności jakościowego i ilościowego opisu cech dysmorficznych. Pomimo istotnego znaczenia powyższych zaburzeń nie ma jednak ogólnie przyjętych metod oceny ich nasilenia. Przełożenie subiektywnych obserwacji na obiektywny pomiar zawsze umożliwi standaryzację, a tym samym replikację naukową i komunikację w wielu dziedzinach. W tym kontekście badanie różnic pomiędzy fenotypami, będące obszarem zainteresowania antropologów pozwala pogłębiać nasze zrozumienie normalnej zmienności organizmu i klinicznie istotnych odchyłeń od normy.

Przedstawione przez Habilitantkę prace, składające się na osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego dotyczą właśnie badań nad standaryzacją oceny wybranych fenotypów, a dokładniej oceny rozwoju dzieci z wrodzonymi błędami metabolizmu o typie chorób spichrzeniowych, przebiegającymi z dysmorfia. Choroby te występują bardzo rzadko, stanowiąc duży problem kliniczny a obiektywne, mierzalne dane dotyczące dynamiki rozwoju osób chorych, zebrane w trakcie badań większych grup pacjentów są zawsze bardzo cenne. W związku z powyższym badania Habilitantki należy ocenić jako istotne naukowo i przydatne praktycznie.

Pierwsza publikacja z cyklu dotyczy oceny parametrów urodzeniowych dzieci z mukopolisacharydozą w porównaniu ze zdrową populacją. W pracy porównano urodzeniową długość i masę ciała chorych dzieci z normami populacyjnymi i wykazano, że noworodki dotknięte mukopolisacharydozami typu I, II i IV rodzą się statystycznie istotnie większe niż noworodki w zdrowej populacji. Autorka wysuwa wniosek, że zwiększone wymiary urodzeniowe mogą już bardzo wcześnie sugerować mukopolisacharydozę i powinny wzbudzić podejrzenia we wczesnej diagnostyce.

Zaprezentowane dane są bardzo interesujące i ważne z punktu widzenia polskich lekarzy specjalistów w zakresie pediatrii metabolicznej i genetyki klinicznej. Należy zwrócić uwagę, że omawiany artykuł opublikowany został dwa lata po podobnej publikacji autorów japońskich (Patel i wsp. Mol Genet Metab Rep 2014; 1: 5-18). Artykuł nie jest więc pierwszą tego typu pracą na świecie, jak można by wnosić z tekstu autoreferatu. Z punktu widzenia lekarza pediatry z doświadczeniem zarówno w genetyce klinicznej jak i pediatrii metabolicznej chciałbym również podkreślić, że wniosek Autorki co do przydatności diagnostycznej stwierdzenia zwiększonych wymiarów urodzeniowych ma raczej ogólne znaczenie dla pediatrów ze względu na małą specyficzność takiej obserwacji. Moje zastrzeżenia nie umniejszają jednak wartości pracy przedstawionej w pierwszym artykule omawianego cyklu.

Druga praca ocenia rozwój dzieci z mukopolisacharydozami typu I oraz II, opisując wzorzec ich wzrastania, który znacząco odbiega od wzorca wzrastania dzieci zdrowych. Autorka podkreśla, że do około 24. miesiąca życia wzorzec wzrastania dla mukopolisacharydoz typu I i II jest podobny, a średnie standaryzowane wartości przyjmują wartości większe niż w populacji. Po tym czasie, pojawiają się różnice pomiędzy krzywymi wzrastania wyznaczonymi dla poszczególnych grup

mukopolisacharydoz. Dla każdej wyróżnionej grupy, po pierwszym okresie z wyraźną dodatnią tendencją wzrastania, zaobserwowano drugą fazę rozwoju, w której wysokość ciała osiągała coraz mniejsze wartości w porównaniu do populacji dzieci zdrowych. Autorka wnioskuje, że stopień ciężkości choroby może być oceniony na podstawie dynamiki wzrastania. Wniosek ten jest zbieżny z obserwacjami Zespołu Koordynacyjnego do spraw Chorób Ultraradkich, odpowiedzialnego w Polsce za monitorowanie leczenia metodą enzymatycznej terapii zastępczej wszystkich pacjentów z mukopolisacharydozą typu II, opublikowanymi w *Molecular Genetics and Metabolism Reports* i *Pediatrici Polskiej* w latach 2016 i 2017.

W trzecim artykule porównano wzrastanie chorych na mukopolisacharydozę typu II leczonych metodą enzymatycznej terapii zastępczej i chorych nieleczonych. Dane wzrostowe 13 pacjentów, u których leczenie zostało wprowadzone przed 6 rokiem życia, zestawiono z retrospektywnymi danymi wzrostowymi 50 osób, którzy nigdy nie byli leczeni. Przedstawione dane są bardzo interesujące i przydatne praktycznie ze względu na możliwość wglądu w dynamikę wzrostową chorego dziecka, ograniczoną postępującym charakterem mukopolisacharydoz. Autorka wykazała brak ewidentnego efektu pro wzrostowego leczenia enzymatycznego w okresie wyhamowywania wzrostu obserwowanego u pacjentów z ciężką postacią choroby i po tym okresie, co stoi w sprzeczności z niektórymi starszymi (zazwyczaj wstępnymi) doniesieniami z piśmiennictwa światowego i jest zgodne z aktualnymi poglądami na skuteczność leczenia enzymatycznego mukopolisacharydoz przy pomocy aktualnie dostępnych preparatów.

Główną, w moim odczuciu, wartością czwartej i piątej pracy z przedstawionego cyklu jest dokładny opis stosunkowo dużych populacji pacjentów z mukopolisacharydozami typu IV i VI. Choroby te występują bowiem niezwykle rzadko i każda tego typu publikacja stanowi źródło cennej wiedzy dla lekarzy specjalistów i dla rodzin osób chorych. Należy przy tym zwrócić uwagę na przedstawione w obu pracach powiązanie fenotypu z genotypem pacjentów.

Szósta praca, dotycząca analizy składu ciała u chorych na chorobę Pompego jest luźno związana z tematyką mukopolisacharydoz. Dotyczy jednak ogólnego algorytmu postępowania w chorobach lizosomalnych i moim zdaniem wnosi istotny wkład do instrumentarium diagnostycznego lekarza specjalisty zajmującego się tego typu chorobami.

Siódma praca stanowi podsumowanie dotychczasowej aktywności naukowej i zawodowej Habilitantki w zakresie mukopolisacharydoz i pozycjonuje analizy antropometryczne w przebiegu diagnostyki i klinicznego monitorowania tych chorób.

Omówione powyżej artykuły nie budzą w zasadzie zastrzeżeń metodologicznych a poruszana tematyka jest w szerszym znaczeniu strategicznie bardzo istotna dla dalszego rozwoju pediatrii metabolicznej.

Reasumując, w moim odczuciu przedstawione osiągnięcie naukowe, będące podstawą przewodu habilitacyjnego spełnia wymogi ustawowe stawiane tego typu pracom i stanowi istotny wkład autora w rozwój dyscypliny naukowej. Omawiane prace są koncepcyjnie nowatorskie a badania będące ich podstawą mają wartość praktyczną.

### **Ocena pozostałej aktywności naukowej, działalności dydaktycznej i organizacyjnej:**

Habilitantka jest autorem 40 artykułów oryginalnych, w tym 20 w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports. Większość prac powstała po uzyskaniu stopnia doktora. Łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) wszystkich prac wynosi 41,98, liczba cytowań wynosi 255 (232 bez autocytowań) a współczynnik Hirscha 9. Dorobek publikacyjny uzupełniają 22 doniesienia zjazdowe, prawie wyłącznie na konferencjach międzynarodowych.

W ciągu 12 lat od początku pracy w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” tematyka badań prowadzonych przez Habilitantkę koncentrowała się na tworzeniu antropometrycznych norm dla populacji ogólnej oraz na badaniach dotyczących zagadnień antropometrycznych u pacjentów z chorobami lizosomalnymi. Dodatkowo, Habilitantka jest współautorem kilku prac zawierających interesujące opisy profili fenotypowych pacjentów z innymi chorobami rzadkimi. Była również recenzentem kilku artykułów w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

Doktor Agnieszka Rózdżyńska-Świątkowska brała udział w czterech programach finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki i w jednym programie międzynarodowym, pełniąc funkcję wykonawcy zadań badawczych. Dotychczas nie była kierownikiem programu badawczego finansowanego ze środków zewnętrznych. Należy jednak zaznaczyć, że zadania badawcze prowadzone w ramach wspomnianych pięciu grantów wymagały autorskiej pracy koncepcyjnej i miały charakter badań

populacyjnych, prowadząc do powstania bardzo przydatnych klinicznie, bazujących na obszernych danych, siatek centylowych dla dzieci i młodzieży.

Wskaźniki bibliometryczne a także udokumentowana współpraca z różnymi jednostkami Centrum Zdrowia Dziecka i współpraca międzynarodowa dowodzą kreatywności i dojrzałości doktor Agnieszki Róźdzynskiej-Świątkowskiej jako badacza.

Habilitantka prowadzi regularną działalność dydaktyczną i działalność popularyzatorską, między innymi organizując od 2010 roku wykłady i ćwiczenia dla studentów medycyny w ramach praktyk studenckich oraz prowadząc wykłady dla studentów i członków Polskiego Towarzystwa Antropologicznego, w którym działa od 2016 roku.

Doktor Agnieszka Róźdzynska-Świątkowska posiada doświadczenie organizacyjne, kierując od roku 2013 Pracownią Antropologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

#### **Wniosek końcowy:**

W mojej ocenie dorobek naukowy doktor Agnieszki Róźdzynskiej-Świątkowskiej uzasadnia nadanie jej stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych w zakresie biologii, zgodnie z art. 179 ust 1 i 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018.1669) i art. 16 ust. 1 i 4 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Niniejszym wnioskuję o nadanie doktor Agnieszce Róźdzynskiej-Świątkowskiej powyższego stopnia.

KIEROWNIK  
Zakładu Genetyki Medycznej  
Katedry Pediatrii UJ CM  
  
dr hab. Mirosław Bik-Multanowski

Kraków, 12.12.2019

Dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski, prof. UJ