



KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I CHOROÓB METABOLICZNYCH
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
15-276 Białystok, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a
Tel. 85 831 77 61
Fax: 85 831 77 68
e-mail: klinmet@umb.edu.pl
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Irina Kowalska

Białystok, 16.06.2021 r.

Opinia

o dorobku naukowym dr n med. Agnieszki Gach
w procesie kwalifikacyjnym do stopnia naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

I. Dane ogólne

Dr n. med. Agnieszka Anna Gach jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W latach 2002-2004 pracowała na stanowisku Fellow in Cardiovascular Research, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School w Bostonie w USA. Następnie (2005-2009) była studentem studiów doktoranckich na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi w I Klinice Pediatrii. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uzyskała z wyróżnieniem w roku 2009 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *„Zmienność genu KCNJ11 kodującego podjednostkę Kir6.2 ATP-zależnego kanału potasowego w cukrzycy wieku rozwojowego”* pod kierunkiem prof. dr hab. Wojciecha Młynarskiego. Od 2006 roku podjęła pracę jako lekarz-młodszy asystent w Zakładzie Genetyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, w którym pracuje do chwili obecnej. Aktualnie pełni obowiązki kierownika Zakładu Genetyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP) w Łodzi. W 2013 roku uzyskała specjalizację lekarską z genetyki klinicznej.

II. Ocena cyklu prac wskazanego przez Habilitantkę jako osiągnięcie naukowe pt. *„Badania nad podłożem genetycznym wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego”*.

Na temat zgłoszony jako osiągnięcie naukowe przez Habilitantkę składa się cykl 3 prac oryginalnych o łącznym **IF-9,913; MNiSW-310pkt**. We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym i jednocześnie korespondencyjnym autorem i jej udział był wiodący na każdym etapie prowadzenia badań. Swoją rolę Kandydatka wszędzie określiła na 70%, co potwierdzają stosowne oświadczenia współautorów. Warty podkreślenia jest fakt, że badania nad genetycznym podłożem wrodzonego hipogonadyzmu (ang. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism-CHH) były

finansowane z projektu NCN OPUS 2014/13/B/NZ5/03102, którego dr n.med. Agnieszka Gach była kierownikiem.

Wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy należy do rzadkich schorzeń genetycznych i najczęściej spotykaną formą jest zespół Kallmana przebiegający z anosmią. Podłoże genetyczne wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego jest bardzo zróżnicowane i nie do końca poznane. Pomimo postępu wiedzy i dynamicznego rozwoju technik biologii molekularnej – podłoże genetyczne udaje się stwierdzić w przypadku hipogonadyzmu hipogonadotropowego w około 40% przypadków. Celem pracy było poszukiwanie nowych wariantów genetycznych związanych z wrodzonym hipogonadyzmem hipogonadotropowym, przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (NGS) z wykorzystaniem autorskiego panelu genów. W pracy *Expanding the mutational spectrum of monogenic hypogonadotropic hypogonadism: novel mutations in ANOS1 and FGFR1 genes* (Gach A i wsp. *Reprod Biol Endocrinol* 2020) Kandydatka badając 47 pacjentów z CHH (bez zaburzeń węchu i z zespołem Kallmana) zidentyfikowała dotychczas nieopisywane nowe warianty dwóch genów *ANOS1* i *FGFR1*, które zostały sklasyfikowane jako prawdopodobnie patogenne. W kolejnej pracy *New findings in oligogenic inheritance of congenital hypogonadism* (Gach A. i wsp. *Arch Med Sci* 2020) Habilitantka zajęła się dziedziczeniem oligogenowym i zbadła warianty genów, które same wydają się wywierać zbyt mały efekt aby występowały kliniczne objawy choroby, jednak w połączeniu z innymi genami mogą spowodować powstanie fenotypu wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego. W oparciu o dane z piśmiennictwa dr n med. Agnieszka Gach zaproponowała nowy autorski panel 51 genów, które pełnią istotną rolę w regulacji osi podwzgórze-przysadka-gonady. Efektem pracy było stwierdzenie u 5 pacjentów (z 47 przebadanych z CHH) 12 nowych wariantów o wysokim prawdopodobieństwie patogenności, które występowały najczęściej w układzie dwu- lub trzygenowym. Opisywane warianty dotyczyły znanych już wcześniej genów w patogenezie CHH, natomiast występowanie kombinacji nowych wariantów – opisano po raz pierwszy. W trzeciej pracy włączonej do cyklu prac *Identification of gene variants in a cohort of hypogonadotropic hypogonadism: diagnostic utility of custom NGS panel and WES in unravelling genetic complexity of the disease* (Gach A. i wsp. *Mol Cell Endocrinol*, 2020) Habilitantka podjęła próbę odpowiedzi na pytanie czy genotypowanie całego exomu zwiększy możliwości diagnostyczne w zrozumieniu złożonego podłoża molekularnego wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego. W porównaniu do wyników uzyskanych w celowanym NGS z autorskim panelem 51 genów analiza całoexomowa pozwoliła na identyfikację dodatkowych nowych wariantów, co przyczyniło się do postawienia diagnozy molekularnej u 19 pacjentów.

Reasumując, przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dotyczy ważnego i trudnego tematu w endokrynologii klinicznej – zrozumienia podłoża molekularnego wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Biorąc pod uwagę, że jest to choroba rzadko występująca z uznaniem należy podkreślić, zebranie tak licznej grupy do badania. Pacjenci byli rekrutowani w wielu ośrodkach w Polsce, co świadczy dodatkowo o umiejętności prowadzenia współpracy naukowej przez Kandydatkę. Uzyskane wyniki dotyczące identyfikacji nowych wariantów, które spełniają kryterium związku z

chorobą i oprócz tego, że zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, zostały też wprowadzone do ogólnodostępnej bazy danych i mogą być wykorzystywane przez innych badaczy. Dodatkowym osiągnięciem jest wskazanie nowego autorskiego panelu 51 genów do celowanego NGS do diagnostyki wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Przedstawiony do oceny cykl prac spełnia kryteria określone w ustawie – jest innowacyjne, stanowi istotne poszerzenie dotychczasowego stanu wiedzy w zrozumieniu podłoża genetycznego wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego, a wkład dr n.med. Agnieszki Gach jest znaczący.

III. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzujących naukę lub sztukę

Dr n med. Agnieszka Gach, będąc studentką studiów doktoranckich prowadziła zajęcia dydaktyczne z pediatrii w formie ćwiczeń i seminariów dla studentów w języku polskim i angielskim. Była również zaangażowana w dydaktykę podyplomową – wygłosiła ponad 20 wykładów dla diagnostów specjalizujących się w laboratoryjnej genetyce klinicznej. Ponadto, od 2013 roku jest wykładowcą na kursach dla lekarzy specjalizujących się w genetyce klinicznej. Aktualnie jest opiekunem specjalizacji trzech lekarzy, którzy kształcą się w zakresie genetyki klinicznej. Występuje także w charakterze opiekuna naukowego trzech młodych naukowców - magistrów analityki i genetyki molekularnej. Występuje także w charakterze promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim.

Była autorem prac poglądowych o charakterze edukacyjnym popularyzujących naukę w czasopiśmie polskojęzycznych. Od 2012 roku jest jurorem w ogólnopolskim konkursie „Droga na Harvard”.

IV. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych

W oparciu o analizę bibliometryczną przygotowaną przez Dział Współpracy Naukowej i Badawczej ICZMP w Łodzi, na dorobek naukowy Kandydatki, składa się: 23 prace oryginalne (IF-70,499, w tym IF-17,764 przypada na prace oryginalne, w których Kandydatka jest pierwszym autorem), 3 prace poglądowe i 5 prac kazuistycznych (IF-14,106). Łączna punktacja dotychczasowych osiągnięć naukowych dla całego dorobku naukowych to: **IF-84,605 i 1113 pkt. MNiSW; cytowania według Web of Science Core Collection -403, index Hirsha-8.**

W dotychczasowej pracy naukowej dr n med. Agnieszki Gach oprócz badań związanych z wrodzonym hipogonadyzmem hipogonadotropowym można wyróżnić następujące główne tematy badawcze:

1. Badania nad mechanizmami przerostu mięśnia sercowego
2. Badania dotyczące cukrzycy noworodkowej
3. Badania dotyczące podłoża molekularnego stanu przedrzucawkowego
4. Badania dotyczące diagnostyki prenatalnej

Badania dotyczące mechanizmów przerostu mięśnia sercowego Habilitantka rozpoczęła już w trakcie studiów na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum UJ w Krakowie w Kole Naukowym przy Katedrze Farmakologii CMUJ pod kierunkiem Prof. dr hab. Ryszarda Gryglewskiego w latach 2000-2002. Wówczas realizowany przez nią projekt badawczy został nagrodzony na międzynarodowej konferencji studenckiej w Krakowie. Następnie bezpośrednio po ukończeniu studiów rozpoczęła dwuletni staż naukowy na stanowisku Fellow in Cardiovascular Research, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School w Bostonie w USA, gdzie kontynuowała temat dotyczący mechanizmów przerostu kardiomiocytów. Podczas dwuletniego pobytu Kandydatka poznała techniki biologii molekularnej wykonując badania dotyczące mechanizmów przekazywania sygnałów komórkowych w patogenezie przerostu mięśnia sercowego. Efektem pracy było współautorstwo dwóch prac oryginalnych opublikowanych w renomowanych czasopismach międzynarodowych (*Zhang W, ... Gach A... i wsp. J Biol Chem 2006 oraz Zhu M, Gach A, ... i wsp. Am J Physiol Circ Physiol 2008*). Potwierdza to, że Kandydatka spełnia kryterium o wykazaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Drugi ważny temat badawczy, który był realizowany głównie podczas studiów doktoranckich dotyczył monogenowej formy cukrzycy - cukrzycy noworodkowej. Duża część wyników została przedstawiona w pracy doktorskiej, ale również była opublikowana w renomowanych czasopismach diabetologicznych – *Diabetes Care, Diabetologia, Diabetes Research and Clinical Practice* i innych. Należy podkreślić aspekt praktyczny przeprowadzonych badań. Stwierdzenie u pacjentów z wywiadem cukrzycy noworodkowej mutacji genu *KCNJ11*, kodującego podjednostkę Kir6.2 ATP-zależnego kanału potasowego w komórce β trzustki, pozwoliło na zmianę dotychczasowego leczenia cukrzycy – ze schematu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby na terapię pochodną sulfonylomocznika. Z punktu widzenia osoby chorej na cukrzycę taka zmiana terapii oprócz korzyści wynikającej z poprawy kontroli metabolicznej cukrzycy, wpłynęła także na jakość życia pacjentów. Dr n.med. Agnieszka Gach była pierwszym autorem pracy opublikowanej w *Diabetes Care (2007)*, która dotyczyła występowania przeciwciał przeciwwyspowych typowych dla cukrzycy typu 1 u pacjentów z cukrzycą noworodkową – nosicieli mutacji *KCNJ11*. Habilitantka wykazała, że u ponad połowy osób z 10-letnim wywiadem cukrzycy noworodkowej występuje przynajmniej jedno przeciwciało skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych, pomimo zachowanej dobrej odpowiedzi na leczenie pochodnymi sulfonylomocznika. Inną ciekawą publikacją, jest obserwacja oparta na przypadku dziecka z cukrzycą noworodkową rozpoznaną w 12 –tygodniu życia. Dziewczynka była leczona insuliną ale objawom cukrzycy towarzyszyło opóźnienie w rozwoju psychoruchowym. Potwierdzenie mutacji w 6 roku życia, pozwoliło na zmianę terapii na glibenklamid, a jednocześnie pozwoliło na poprawę aktywności psychoruchowej i zdolności poznawczych u dziecka (*Młynarski W, Tarasov AI, Gach A... i wsp. Sulphonylurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by mutation in KCNJ11. Nat Clin Pract Neurol, 2007*).

Kolejny ciekawy temat badawczy realizowany przez dr n.med. Agnieszkę Gach to badanie podłoża genetycznego stanu przedrzucawkowego. We współpracy z Zakładem Biotechnologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Kandydatka prowadziła badania dotyczące poszukiwania podłoża genetycznego schorzenia. Badania przeprowadzono u kobiet w ciąży, u których występował stan przedrzucawkowy oraz u kobiet u których ciąża przebiegała bez powikłań. W oparciu o analizę bioinformatyczną genów na chromosomie X wytypowano gen *NEMO*, którego ekspresja w tkankach związana jest z rozwojem stanu przedrzucawkowego. Dodatkowo, wykazano, że inne jest podłoże genetyczne preeklampsji w zależności od momentu wystąpienia objawów. Uzyskane wyniki opublikowano w czterech pracach oryginalnych (*Am J Obstet Gynecol*, 2016, *PLoS One*, 2017, *Dis Markers* 2018, *Dis Markers* 2019).

Wartym podkreślenia jest też fakt prowadzenia badań naukowych przez młodych naukowców pod opieką merytoryczną dr n.med. Agnieszki Gach. Kandydatka występuje w roli opiekuna naukowego w trzech projektach opartych o technologię NGS, które dotyczą podłoża genetycznego wrodzonej łamliwości kości, dyslipidemi aterogennej oraz oceny najczęstszych aneuploidii u płodu.

Niewątpliwie uznaniem dla osiągnięć Kandydatki jest zapraszanie jej w charakterze recenzenta przez redakcje czasopism o zasięgu międzynarodowym – *Pediatric Diabetes*, *Scientific Reports*, *Frontiers in Genetics* i innych. Ponadto, w 2013 roku recenzowała projekty NCN w konkursie PRELUDIUM i SONATA.

Działalność naukowa Habilitantki została dostrzeżona – dr n.med. Agnieszka Gach otrzymała nagrodę indywidualną za osiągnięcia naukowe w latach 2005-2007 przyznaną przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, w 2007 roku otrzymała Stypendium Naukowe Fundacji na Rzecz Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny, a w 2008 roku stypendium START dla młodych uczonych przyznawane przez Fundację na Rzecz Rozwoju Nauki Polskiej.

Podsumowując osiągnięcia naukowe dr n. med. Agnieszki Gach należy jednoznacznie stwierdzić, że Kandydatka wykazała się istotną aktywnością naukową, samodzielnie planuje i realizuje prace badawcze, była kierownikiem projektów finansowanych centralnie (Grant promotorski KBN na realizację pracy doktorskiej, projekt OPUS na realizację badań będących podstawą szczególnego osiągnięcia w postępowaniu habilitacyjnym). Ponadto, posiada umiejętność pracy w zespołach krajowych i międzynarodowych, stosuje nowoczesne techniki badawcze, a wyniki badań publikuje w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, co pozwala na rekomendowanie jej kandydatury do dalszych etapów awansu naukowego.

Wniosek końcowy

Dr n. med. Agnieszka Gach jest lekarzem specjalistą genetyki klinicznej, której praca naukowa koncentruje się wokół zagadnień związanych z podłożem genetycznym szeregu schorzeń. Wyniki badań Kandydatki przedstawione w pracach zgłoszonych jako osiągnięcie w postępowaniu

habilitacyjnym znacznie poszerzają wiedzę w zakresie zrozumienia podłoża molekularnego wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Dotychczasowe osiągnięcia naukowe Habilitantki, rozwijanie warsztatu badawczego, umiejętność planowania badań, zdobywania środków na badania naukowe wskazują, że jest już w pełni samodzielnym pracownikiem naukowym.

W podsumowaniu, jako recenzent powołany przez Radę Doskonałości Naukowej w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Agnieszki Gach, po analizie dotychczasowego dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej, oraz po dokonanej ocenie osiągnięcia naukowego Habilitantki stwierdzam, że odpowiadają one w pełni wymogom uzyskania stopnia doktora habilitowanego określonym w **art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z zm)**. W związku z powyższym, wnioskuję do **Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi** o dopuszczenie **dr n. med. Agnieszki Gach** do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Irina Kowalska