

Prof. dr hab. Ewa Małecka-Tendera
Śląski Uniwersytet Medyczny
Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej
ul. Medyków 16
40-752 Katowice
etendera@sum.edu.pl

Katowice, 15.04.2023

Opinia

dotycząca wniosku o nadanie dr n. med. Izabeli Annie Michałus stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Dr Izabela Anna Michałus uzyskała dyplom lekarza w 1998 r. w Akademii Medycznej w Łodzi. Stopień naukowy doktora został jej nadany w 2006 r. przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi. Tematem rozprawy była „Analiza epidemiologiczna oraz ocena wybranych wskaźników stanu zdrowia i dojrzałości noworodków z regionu łódzkiego urodzonych z ciąż wielopłodowych w latach 1993-2002”.

W 2006 r. uzyskała tytułu specjalisty w dziedzinie pediatrii, w 2010 r. w dziedzinie neonatologii, a w 2021 w dziedzinie pediatrii metabolicznej. W 2015 r ukończyła studium podyplomowe „Etyka a praktyka medyczna w perinatologii i pediatrii”.

Po uzyskaniu dyplomu lekarza pracowała początkowo w SP ZOZ Centralnego Szpitala Klinicznego nr 4 w Łodzi, Uniwersyteckiego Centrum Pediatrii im. Marii Konopnickiej, później w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, a obecnie zatrudniona jest w Klinice Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

W dniu r. 28.12.2022 r. Rada Doskonałości Naukowej wszczęła postępowanie w sprawie nadania dr Izabeli Annie Michałus stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Rada powołała Komisję Habilitacyjną, w której skład weszłam jako recenzent z ramienia RDN. W przedmiotowej sprawie nie zgłaszam konfliktu interesów.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe będące podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Izabela Anna Michałus przedstawiła cykl prac pod ogólnym tytułem

Aspekty kliniczne, genetyczne i metaboliczne wybranych chorób rzadkich przebiegających z manifestacją w układzie kostnym

W skład cyklu wchodzi 4 prace. W trzech z nich Habilitantka jest pierwszym autorem, a w jednej – współautorką. Sumaryczny IF dla cyklu wynosi 23,787, a punktacja MNiSW 340. Na cykl składają się następujące prace:

Ad 1. **Michałus I., Gawlik A, Wieczorek-Szukala K, Lewiński A. The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces. *Diagnostics*. 2022 Mar 30;12(4):865. doi: 10.3390/diagnostics12040865. (IF = 3.992, MNiSW = 70)**

Ta praca oryginalna oparta jest na analizie 12 dzieci i 4 dorosłych z hypofosfatazją - rzadką chorobą mataboliczną uwarunkowaną genetycznie. Najczęściej choroba ta była podejrzewana, a następnie rozpoznawana i potwierdzona wynikami badania genetycznego w grupie dzieci pomiędzy 2 a 6 rokiem życia. Analizowano objawy kliniczne, wyniki badań biochemicznych gospodarki wapniowo fosforanowej, badań obrazowych (RTG kośćca, USG jamy brzusznej) i badań gęstości mineralnej kości metodą dwuwiązkowej absorbcjometrii rentgenowskiej (DXA).

Na podstawie pracy postawiono wnioski iż rozpoznanie hipofosfatazji jest trudne i często opóźnione z uwagi na różnorodność postaci i objawów klinicznych, a także na rzadkie występowanie tej choroby. W diagnozowaniu zaburzeń przebiegających ze zmianami w układzie kostnym należy więc brać pod uwagę zarówno dolne jak i górne wartości referencyjne oznaczanych parametrów biochemicznych, gdyż ich wnikliwa analiza jest podstawą do przeprowadzenia diagnostyki różnicowej. Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej powinno

być rutynowym badaniem u pacjentów z dolegliwościami oraz objawami ze strony układu kostno-stawowego, ale także u pacjentów z objawami neurologicznymi i nefrologicznymi (nefroklacynoza). Pacjenci z hipofosfatazją wymagają opieki wielospecjalistycznej i współdziałania specjalistów w diagnostyce i leczeniu.

Ad 2 **Michalus, I.;** Łupińska, A.; Woch, I.; Wieczorek-Szukała, K.; Chlebna-Sokół, D.; Lewiński, A. **Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Children with Hypophosphatemic Rickets.** *J. Clin. Med.* 2022, 11, 4622. <https://doi.org/10.3390/jcm11154622> (IF = 4.964, MNiSW = 140)

Praca dotyczy jednej z genetycznie uwarunkowanych chorób rzadkich - krzywicy hipofosfatemicznej. Choroba ta jest nadal późno rozpoznawana i zbyt późno leczona. W pracy podjęto temat oceny markerów obrotu kostnego i gęstości mineralnej kości.

Ocenię poddano 12 pacjentów w wieku 1-16 lat (6 dziewczynek i 6 chłopców), u których rozpoznano krzywicę hipofosfatemiczną na podstawie objawów klinicznych i biochemicznych markerów choroby. U większości dzieci wynik ten został potwierdzony badaniem genetycznym. Z uwagi na to iż przedstawieni w pracy pacjenci stanowią większość spośród wszystkich przypadków hipofosfatazji w Polsce, możliwe było pokazanie wielu postaci tej choroby, trudności w rozpoznaniu oraz omówienie bardzo różnorodnego przebiegu procesu diagnostycznego oraz leczniczego.

U dzieci analizowano parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz markery obrotu kostnego. Gęstość mineralną kości oceniano za pomocą badania densytometrycznego, analizowano także parametry ilościowego badania ultrasonograficznego kości piszczelowych i promieniowych. U większości pacjentów występowała hipofosfatemia i hiperfosfaturia, co jest charakterystyczne dla choroby podstawowej. Oceniane markery obrotu kostnego wskazywały na wzmożone procesy kościotworzenia i resorpcji w chwili rozpoznania. Gęstość mineralna kości była zmniejszona tylko u jednego pacjenta, natomiast obniżone wartości ilościowego badania ultrasonograficznego obserwowano u wszystkich analizowanych pacjentów. W podsumowaniu - w ocenianej grupie dzieci z krzywicą hipofosfatemiczną stwierdzono zaburzenia metabolizmu kostnego, objawiające się podwyższonymi wartościami markerów obrotu kostnego i gorszą jakością kości. Podkreślono również, że u dzieci z krzywicą hipofosfatemiczną ocena stanu kości nie może być oparta wyłącznie na wyniku badania densytometrycznego, ponieważ wynik

prawidłowy nie świadczy o prawidłowej jakości kości. Ważną rolę uzupełniającą odgrywa USG kości, które jest nieinwazyjne, ale rzadko wykonywane, a oceniając kość korową, daje ono lepszą informację o jakości kości. Nieprawidłowa jakość kości może bowiem predysponować do złamań, także u pacjentów z prawidłową gęstością mineralną kości.

Ad.3 Sałacińska K., Pinkier I., Rutkowska L., Chlebna-Sokół D., Jakubowska-Pietkiewicz E., **Michałus L.**, Kępczyński Ł., Salachna D., Jamsheer A., Bukowska-Olech E., Jaszczuk I., Jakubowski L., Gach A.: Novel mutations within collagen alpha1(I) and alpha2(I) ligand-binding sites, broadening the spectrum of Osteogenesis imperfecta - current insights into collagen type I lethal regions. *Front.Genet.*2021 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.692978> (IF = 4.772, MNiSW = 100)

Na podkreślenie zasługuje fakt, że praca jest wynikiem współpracy z Zakładem Genetyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki. Jest ona częścią badania populacyjnego analizującego podłoże genetyczne wrodzonej łamliwości kości w populacji polskiej z wykorzystaniem własnego panelu genów do sekwencjonowania następnej generacji (NGS).

Wśród 166 zarekrutowanych osób wyodrębniono grupę siedmiu pacjentów z mutacjami sprawczymi zlokalizowanymi w letalnych regionach genów kolagenu typu I. Pomimo lokalizacji wariantów, pacjenci prezentowali łagodne, umiarkowane i progresywnie deformujące fenotypy wrodzonej łamliwości kości. U probantów stwierdzono obecność jednej z sześciu substytucji glicyny, z których cztery są nowe, a dwie zostały opisane wcześniej. Identyfikacja mutacji powodujących nieletalne fenotypy umiejscowione w tym konkretnym regionie była powodem określenia, jaka część substytucji glicyny w obrębie śmiertelnych domen COL1A1 i COL1A2 jest rzeczywiście związana ze śmiertelnym rokowaniem.

Konkluzją przeprowadzonych badań jest stwierdzenie, iż ograniczona liczba dostępnych wariantów nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnych badań korelacji genotyp-fenotyp, ale rosnąca liczba zgłaszanych nowych wariantów pozwoli w przyszłości na bardziej precyzyjną identyfikację prawdziwie letalnych miejsc w genach kolagenu typu I. Autorzy podkreślają, że w przypadku pacjentów z potwierdzonymi patogennymi mutacjami zlokalizowanymi w regionach letalnych, termin "letalny" nie powinien być używany w poradnictwie genetycznym lub przy interpretacji wyników badań molekularnych, gdyż sam raport molekularny wskazujący na patogenny wariant w regionie wiążącym ligand nie jest wystarczający do przewidzenia ciężkości fenotypu i manifestacji klinicznej. Wynik badania może jedynie sugerować potencjalnie

śmiertelny przebieg choroby, gdy jest on skorelowany z ciężkim okołoporodowym obrazem ultrasonograficznym.

Ad 4. **Michałus I.**, Rusińska A.: Rare, genetically conditioned forms of rickets: Differential diagnosis and advances in diagnostics and treatment. *Clinical Genetics* 2018, 94(1):103-114. doi: 10.1111/cge.13229 (IF = 4.104, MNiSW = 30)

Praca jest przeglądem piśmiennictwa oraz aktualnej wiedzy na temat krzywic genetycznie uwarunkowanych. Sformułowano w niej w tabelach interesującą propozycję różnicowania tych, często jednorodnych klinicznie postaci, na podstawie badań biochemicznych. Ma to istotne znaczenie edukacyjne, gdyż diagnoza jest kluczowa dla planowania leczenia. U większości pacjentów odpowiednia terapia powoduje normalizację zaburzeń biochemicznych, a także ustąpienie objawów klinicznych i radiologicznych. Określenie optymalnego leczenia jest często procesem długotrwałym i wymaga indywidualnego dostosowaniem dawki leków dla każdego pacjenta.

Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Dr Izabela Anna Michałus prowadzi intensywną działalność naukową, którą realizuje w ramach uzyskiwanych Grantów przyznawanych przez MNiSzW i NCN, a także poprzez współpracę międzynarodową uczestnicząc w międzynarodowych warsztatach eksperckich o jednorodnej tematyce zgodnej z Jej osiągnięciem naukowym: w 2015 roku w Advisory Board: „Hypophosphatasia (HPP) – Diagnosis and treatment” w Pradze, oraz w szkoleniu „Supporting Hypophosphatasia and Physician Education – Hypophosphatasia in 3D: Understanding disease, diagnosis and developments in care” w Monachium, w 2016 roku w „International Expert Workshop on Rare Bone Diseases” w Wurzburgu i w „Hypophosphatasia Case Study Forum” w Lizbonie, a w 2022 roku w „XLH Matters Meeting” w Madrycie.

Za działalność naukową Dr Izabela Michałus otrzymała indywidualną nagrodę II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

W tematyce prac nie uwzględnionych jako osiągnięcie, określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. Ustaw 2020, poz 85 ze zmianami), należy wyróżnić następujące nurty:

1. Uwarunkowania wcześniactwa, problemy dzieci urodzonych przedwcześnie, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolizmu kostnego w tej grupie dzieci.
2. Ocena zaburzeń gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego w populacji wieku rozwojowego

Prace Dr. Izabeli Michałus były publikowane w uznanych, międzynarodowych czasopismach z zakresu chorób metabolicznych, neonatologicznych, pediatrycznych i genetycznych, m.in. w *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *European Journal of Nutrition*, *Clinical Genetics*, *Frontiers in Endocrinology*, *Frontiers in Genetics*.

Na całość Jej dorobku składa się 58 prac pełnotekstowych (46 oryginalnych, 5 opisów przypadków, 7 poglądowych), w tym 16 opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, o łącznym wskaźniku IF=30.882 i ocenie ministerialnej wynoszącej 938 punktów. w tym IF=14.023 przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne.

Znaczna większość prac (46) powstała po doktoracie. Według Web of Science, prace Habilitantki były cytowane 129 razy (123 razy bez autocytowań), przy indeksie Hirscha wynoszącym 3, a według Scopus były cytowane 185 razy (170 razy bez autocytowań), przy indeksie Hirscha wynoszącym 5.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Dr Izabela Michałus jest doświadczonym dydaktykiem. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w 2018 r otrzymała nagrodę dla Najlepszego Nauczyciela Akademickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jako asystent, a następnie adiunkt w I Katedrze Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi była zaangażowana w działalność dydaktyczną dla studentów III i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz III i IV roku Oddziału Studiów w Języku Angielskim.

Uczestniczyła w prowadzeniu podyplomowego szkolenia specjalizacyjnego z zakresu pediatrii. Została opiekunem specjalizacji trzech lekarzy kształcących się w zakresie pediatrii i była opiekunem koła naukowego z pediatrii działającego przy Klinice Propedeutyki Pediatrii i

Chorób Metabolicznych Kości. Prace studenckie przygotowane pod Jej kierunkiem były często nagradzane. Pełniła funkcję koordynatora zajęć z Propedeutics of Pediatrics dla studentów Oddziału Studiów dla studentów Oddziału Studiów w Języku Angielskim.

Jest promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich.

Działalność organizacyjna

Dr. Izabela Michałus była członkiem Komitetu Organizacyjnego, a następnie sekretarzem Komitetu Organizacyjnego cyklicznych Sympozjów Naukowych „Dziecko Łódzkie”. W roku 2022 była członkiem Komitetu Organizacyjnego „V Konferencji - Aktualne problemy osteologii wieku rozwojowego”. Jest Członkiem Zarządu Sekcji Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym, a od roku 2019 pełni funkcję zastępcy Przewodniczącej tej Sekcji. Jest Członkiem Zarządu – sekretarzem Fundacji Pomagającej Dzieciom z Chorobami Narządów Ruchu „Idziemy Razem”. Brała udział w tworzeniu, a obecnie prowadzeniu przez Fundację w ramach działalności non profit Centrum Leczenia Osteoporozy i Innych Chorób Metabolicznych Dzieci i Młodzieży.

Wniosek

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że dorobek naukowy Dr. Izabeli Anny Michałus jest znaczny i wartościowy. Badania nad aspektem klinicznym i genetycznym chorób przebiegających z manifestacją w układzie kostnym wnoszą istotny wkład w poszerzenie wiedzy o tych rzadkich schorzeniach. Dorobek ten spełnia wszelkie wymogi ustawowe dotyczące uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Kandydatka spełnia także wszystkie pozostałe kryteria formalne określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. Ustaw 2020, poz. 85 ze zmianami).

Wnoszę o nadanie Dr. Izabeli Annie Michałus stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Małecka-Tendera

E. Małecka-Tendera
Prof. dr hab. n. med.
Ewa Małecka-Tendera
Specjalista endokrynologii, diabetologii
i pediatrii
Nr p.w.z. 6042613
Tel. 882 144 999

