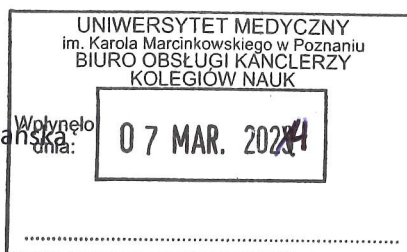


Prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Lublin 22.02. 2024 r.

RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO I DOROBKU NAUKOWEGO W POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM DOKTOR NAUK MEDYCZNYCH LILIANY ŁYKOWSKIEJ- SZUBER

Doktor nauk medycznych Liliana Łykowska-Szuber jest absolwentką I Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Dyplom lekarza medycyny otrzymała w lipcu roku 1999. Po zakończeniu studiów i odbyciu stażu podyplomowego w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu, rozpoczęła w 2001 roku studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu, realizując równoległe szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie chorób wewnętrznych.

Pracę doktorską zatytułowaną „ Apoptoza i odpowiedź komórkowa limfocytów we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego” obroniła w roku 2006 i kontynuowała pracę w Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych w Szpitalu Klinicznym im. H. Świącickiego w Poznaniu na stanowisku starszego asystenta. W 2009 roku została zatrudniona na stanowisku asystenta na etacie akademickim w Tejże Klinice Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, a w roku 2013 awansowała na stanowisko adiunkta, na którym pracuje do chwili obecnej. W roku 2007 uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, a w 2012 roku – w dziedzinie gastroenterologii.

Wyrazem trwałej aktywności naukowej i podstawą wniosku habilitacyjnego jest osiągnięcie naukowe przedstawione w autorskim cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pod wspólnym tytułem :

„Udział wariantów genów apoptozy oraz genów procesów zapalnych w pierwotnej odpowiedzi na terapię anty-TNF u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna”

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Prezentowany jako osiągnięcie naukowe dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego cykl prac powstał po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Osiągnięcia Autorki po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych są znaczące i w istotny sposób wzbogaciły wcześniejszy, również wartościowy dorobek. Przedstawiony przez Habilitantkę cykl prac stanowi jej osiągnięcie naukowe i ma na celu analizę przydatności wariantów wybranych genów apoptozy i genów czynników prozapalnych w prognozowaniu odpowiedzi na terapię anty-TNF u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Cykl obejmuje pięć prac, w czterech z nich Pani dr med. Liliana Łykowska-Szuber jest pierwszym autorem, a w jednej – autorem drugim. Opublikowane w omawianym cyklu prace Pani dr med. Liliany Łykowskiej-Szuber odzwierciedlają jej główne zainteresowania dotyczące problematyki nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), do których zaliczane są: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (wzjg) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC).

Cykl ten, jako główne osiągnięcie naukowe Autorki będący podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest tematycznie spójny, a poruszane zagadnienia należą obecnie do bardzo aktualnych i narastających w swym znaczeniu problemów współczesnej gastroenterologii.

Habilitantka uzyskała wyniki, które opublikowane zostały w recenzowanych czasopismach o zasięgu światowym, z wysokim współczynnikiem oddziaływania IF (Impact Factor). Przedstawiony cykl prac jest cennym osiągnięciem naukowym, bardzo wartościowym, również z praktycznego klinicznego punktu widzenia.

Sumaryczny wskaźnik wpływu (IF) cyklu tych prac podany zgodnie z rokiem ukazania się publikacji według JCR wynosi 23,896, zaś punktacja MNiSW : 620, a liczba cytowań = 13.

Są to następujące prace:

Artykuł 1. „Is polymorphism in the apoptosis and inflammatory pathway genes associated with primary response to anti-TNF therapy in Crohn’s disease patients ?” *Frontiers in Pharmacology* 2020: vol.11, art.1207[s. 1-12]

Artykuł 2. „Effect of Anti-TNF Therapy on Mucosal Apoptosis Genes Expression in Crohn’s Disease “. *Frontiers in Immunol* 2021;12:615539

Artykuł 3. „ Association of the ILR1 and FAS genes variants with a primary non-response to Anti-TNF therapy I Crohn’s disease patients” *Polish Archives of Internal Medicine* 2023; 16461

Artykuł 4. „ Variants of the CASP9 gene as candidate markers for primary response to anti-TNF therapy in Crohn’s disease patients” *Journal of Applied Genetics* 2023;

Artykuł 5. „Apoptosis and inflammatory genes variants in primary non-response to anti-TNF therapy in Crohn’s disease patients” *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023;35(10): 1088-1096

Ad. 1. W badaniu tym po raz pierwszy przeprowadzono kompleksową analizę dotyczącą genetycznego podłoża zjawiska braku odpowiedzi na leki anty-TNF u pacjentów z ChL-C. Podjęto próbę określenia zmienności wyselekcjonowanego zestawu genów (TNFSRF1A, TNFSRF1B, CASP9, FCGR3A, LTA, TNF, FAS, ADAM17, IL17A, IL6, MMP1, S100A8, S100A9, S100A12, TLR2, TLR4, TLR9, CD14, IL23R, IL23, IL1R, IL1B) kodujących białka zaangażowane w działanie TNF, kaskadę ekspresji, transmisję sygnału i metabolizm, w odpowiedzi na leki anty-TNF. Wyniki badań wykazały, że warianty tylko pięciu z badanych genów wykazują istotną asocjację z odpowiedzią na anty-TNF, a dalsza kontynuacja może stać się istotnym krokiem do wykrycia biomarkerów predykcyjnych co do skuteczności tego leczenia.

Ad. 2. W świetle wcześniejszych badań, w tej pracy dokonano analizy funkcjonalnej w materiale z biopsji okrężnicy i w modelu in vitro, używając hodowli ludzkich komórek jednojądrzastych z krwi

obwodowej. Badania wykazały, że u osób niereagujących na terapię anti-TNF, ekspresja genów TNFSRF1B zarówno w tkankach zmienionych zapalnie jak i nieobjętych tym procesem jest znacznie obniżona. Są to pierwsze badania oceniające powyższy panel genetyczny in vitro i in vivo, dyktując potrzebę ich dalszej kontynuacji.

Ad. 3. W opisanych tu badaniach, analizę przeprowadzoną przy użyciu panelu 23 genów z sekwencjonowaniem nowej generacji, ze zlokalizowaniem 11 loci w genach, które łączyły się z brakiem odpowiedzi na terapię indukcyjną anti-TNF, poszerzono o polimorfizmy które wykazały graniczne znaczenie w badaniu NGS: rs1061624 i rs5746054 w genie TNFSRF1B oraz rs55790676 w genie ADAM17. Kolejne analizy przeprowadzono na większej kohorcie pacjentów, aby wyjaśnić, czy mechanizmy braku odpowiedzi mogą być zależne od aktywacji tych genów szlaków zapalnych oraz apoptozy, których polimorfizmy zidentyfikowano w badaniu NGS. Wykazano, że brak odpowiedzi związany był z allelem G wariantu rs2041747 w genie ILR1. Wyniki pozwalają sądzić, że w odpowiedzi na tę terapię biologiczną anti-TNF uczestniczą uwarunkowania wielogenowe i że zasadniczy udział mają geny zaangażowane w proces apoptozy, zwłaszcza geny FAS i ILR1 stanowią wartościowy kierunek dalszych badań.

Ad. 4. Ta praca miała na celu ocenić, czy warianty genu CASP9 – kluczowej proteiny odpowiedzialnej za indukcję wewnętrznego szlaku apoptozy mogą być współodpowiedzialne za barak pierwotnej odpowiedzi na leczenie anti-TNF w chorobie Crohna. Badania wykazały związek dwóch wariantów genu CASP9 z odpowiedzią na przeciwciała monoklonalne anti-TNF. Było to pierwsze badanie w grupie polskich pacjentów z ChLC, podkreśla ono znaczenie wariantów genu CASP9 jako kluczowego efektora wewnętrznego szlaku apoptozy.

Ad. 5. Ostatnia z omawianego cyklu prac stanowi przegląd aktualnej wiedzy i wyników badań dotyczących roli farmakogenetyki w odpowiedzi na terapię anti-TNF w ChLC ze szczególnym uwzględnieniem aspektu apoptozy i genów cytokin prozapalnych. Umiejętność identyfikacji osób które zaregują pozytywnie lub wykażą istotne skutki uboczne terapii biologicznej staje się bardzo istotna. Publikacja ta stanowi zwięzłe podsumowanie aktualnej wiedzy na temat badań farmakogenetycznych obejmujących polimorfizmy genów na szlaku apoptozy oraz cytokin prozapalnych. Obydwa te elementy mają znaczenie kluczowe w uzasadnieniu terapii lekami anti-TNF. Publikacja zawiera, zgodnie z nowym nurtem badawczym, wykaz nowego zestawu nieopisanych wcześniej wariantów genów szlaku apoptozy i cytokin prozapalnych i wytycza nowe kierunki badań dla medycyny spersonalizowanej w terapii biologicznej pacjentów z ChLC.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Autoreferat Pani dr med. Liliany Łykowskiej-Szuber odzwierciedla nie tylko rzeczowo zrelacjonowane osiągnięcia, ale jest przykładem wnikliwego, dokładnego, pracowitego i znakomicie przejrzystego opracowania całego jej wysiłku naukowego. W prowadzonych badaniach, indywidualnych i zespołowych, Habilitantka uzyskała wyniki, które opublikowane zostały w recenzowanych czasopismach o zasięgu światowym, z wysokim współczynnikiem oddziaływania IF (Impact Factor). Przedstawione w zestawieniu liczne opracowania naukowe stanowią zbiór bardzo cennych osiągnięć, bardzo wartościowych, zarówno z poznawczego, jak również z praktycznego, klinicznego punktu widzenia.

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje łącznie 80 prac (29 publikacji z IF=72,759, punkty MNiSW=1132, 11 publikacji bez IF z punktacją MNiSW=159, 24 prace poglądowe z IF=34,178, 16 rozdziałów z punktacją MNiSW 40). Łączna punktacja IF wynosi 106,937 (MNiSW=2297). To bardzo wysoka liczba liczona w cyfrach, lecz równie wartościowa ocena dla klinicznej praktyki.

Dr med. Liliana Łykowska-Szuber wygłosiła ponadto 56 komunikatów zjazdowych na zjazdach ogólnokrajowych i 35 na konferencjach zagranicznych.

Indeks Hirscha Habilitantki (według Web of Science All Databases wynosi 14, liczba cytowań/ bez autocytowań = 527/40).

Poza cyklem prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, Pani dr med. Liliana Łykowska-Szuber posiada wiele innych opublikowanych doniesień naukowych w czasopismach wysokiej jakości, o czym świadczy przytoczony powyżej zbiorczy współczynnik IF.

Badania prowadzone i kontynuowane przez Habilitantkę i wynikające z nich publikacje dotyczą oczywiście przede wszystkim tematyki NChZJ, ale także obejmują inne zagadnienia : badania na temat otyłości w wybranych populacjach, problemy udziału procesu apoptozy oraz odpowiedzi komórkowej limfocytów we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, badania nad rolą bakterii *Faecalibacterium prausnitzii* w patogenezie choroby Leśniewskiego-Crohna, ocena przydatności diagnostycznej wybranych kopromarkerów w chorobach jelit, badania nad wpływem terapii anty-TNF na wybrane aspekty angiogenezy u pacjentów z ChLC, czy nad markerami skuteczności terapii anty-TNF alfa w tej grupie pacjentów. Bardzo cenny cykl badań poświęcony został przydatności rezonansu magnetycznego w ocenie aktywności choroby Leśniewskiego-Crohna oraz aspektom bezpieczeństwa terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, leczeniu przetok w ChLC, farmakogenetyce w tej chorobie, co po części omówiono w ocenie cyklu publikacji habilitacyjnych. Realizacja badań oczywiście była możliwa w dużej mierze dzięki prowadzeniu i udziałowi w grantach badawczych (4 granty badawcze MNiSW KBN/NCN), projektach badawczych UMP (3 projekty) oraz badaniach wielośrodkowych (4 badania).

Habilitanka jest recenzentką prac naukowych publikowanych w czasopismach :

- Life
- Cancers
- Gastroenterology Insights
- Journal of Clinical Medicine
- Scientific Reports

Jest członkiem następujących towarzystw naukowych:

- European Crohn's and Colitis Organisation
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (wieloletni członek Grupy Roboczej PTG-E formułującej zalecenia postępowania w NChZJ), w latach 2017- 2021 - Przewodnicząca Oddziału Wielkopolskiego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
- Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego oraz Metabolizmu

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I EDUKACYJNA

Habilitantka prowadzi, od początku sprawowania obowiązków na etacie adiunkta w Katedrze i Klinice Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, zajęcia dydaktyczne na Wydziale Lekarskim – seminaria i ćwiczenia w zakresie chorób wewnętrznych, propedeutyki medycyny i gastroenterologii. Od 2020 roku pełni także funkcję Tutora.

Od 2009 roku jest współopiekunem Studenckiego Koła Naukowego Gastroenterologii i Dietetyki, w ramach którego prowadzone są liczne studenckie prace badawcze, prezentowane rokrocznie na konferencjach naukowych, dwukrotnie nagradzane. Jest laureatką otrzymanej w 2020 roku Zespołowej Nagrody Dydaktycznej JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Na niwie osiągnięć popularyzacyjno-naukowych, Pani dr med. Liliana Łykowska-Szuber jest pomysłodawcą i współorganizatorem sześciu edycji studenckich konferencji gastroenterologicznych dedykowanej studentom innych uczelni i uczniom szkół średnich, konferencji „Spotkania z gastroenterologią” dla lekarzy chorób wewnętrznych i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, pełniła funkcję redaktora współprowadzącego internetowy portal tematyczny Wydawnictwa Termedia poświęcony gastroenterologii, od 2019 roku jest prezesem „Fundacji Wspierania Poznańskiej Gastroenterologii”, aktywnie uczestniczy w spotkaniach Stowarzyszenia Pacjentów z Nieswoistymi Chorobami Zapalnymi Jelit (obecnie J-elita). Była także wykładowcą Lubońskiego Uniwersytetu Trzeciego Wieku.

DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

W ramach osiągnięć organizacyjnych, Pani dr Liliana Łykowska-Szuber współuczestniczyła w przygotowywaniu konferencji naukowo-szkoleniowych (łącznie w liczbie dziewięciu).

Nie mogę pozostawić bez wyrazów uznania aktywnego udziału w konferencjach i spotkaniach naukowych w łącznej liczbie 11.

Jest ona także laureatką czterech nagród JM Rektora Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz adresatką wyróżnień podczas ogłaszania dokonań.

PODSUMOWANIE

Pani dr n. med. Liliana Łykowska-Szuber w pełni odpowiada warunkom wymaganym do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dorobek naukowy Habilitantki jest nowoczesny, bogaty, wartościowy i dotyczy bardzo aktualnych i trudnych problemów postępowania w dziedzinie nieswoistych chorób zapalnych jelit. Jej publikacje znalazły swoje miejsce i uznanie w cenionych międzynarodowych czasopismach

Stwierdzam formalnie, że Kandydatka spełnia kryteria określone w art.16 ust. 2 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz.882 ze zm. W Dz. U. z 2016 r. poz. 1311) i po ocenie dokonanej przeze mnie zgodnie z uchwałą Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, niniejszym wnoszę o dopuszczenie Pani dr n. med. Liliany Łykowskiej-Szuber do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Barbara Skrzydło-Radomańska

