



UNIwersytet  
Warszawski

Wydział Biologii  
Instytut Genetyki i Biotechnologii  
Prof. dr hab. Katarzyna Tońska



Warszawa 15.02.2021

## **Ocena dorobku naukowego dr Agnieszki Charzewskiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych**

### **Ocena osiągnięcia naukowego**

Podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego przez dr Agnieszkę Charzewską jest cykl sześciu powiązanych tematycznie artykułów zatytułowany "Molekularne podstawy zaburzeń poznawczych w chorobach neurodegeneracyjnych. *Z historią najnowszą genetyki molekularnej w tle*". Publikacje wchodzące w skład cyklu są wieloautorskie. W czterech z nich habilitantka jest pierwszym, w jednej drugim i w jednej trzecim autorem (publikacja dużego, międzynarodowego zespołu). Prace te zostały opublikowane w latach 2013-2019 w czasopiśmie z bazy Journal Citation Reports (JCR), których IF mieścił się w zakresie 2-10,8. Sumaryczny IF prac wchodzących w skład cyklu wynosił ok. 32. Dwie z prac stanowią opisy przypadku, jedna ma charakter listu do redakcji, dwie są obszernymi pracami oryginalnymi a jedna jest publikacją przeglądową, cytowane były łącznie 49 razy. Cykl prac pokazuje postęp jaki dokonał się w ciągu ostatnich 10 lat w diagnostyce genetycznej chorób dziedzicznych na przykładzie różnorodnej grupy chorób neurogenetycznych związanych z zaburzeniami poznawczymi; od podejścia opartego na sekwencjonowaniu kolejnych genów-kandydatów (praca nr 1 w cyklu), poprzez zastosowanie porównawczej hybrydyzacji całogenomowej (nr 2 w cyklu) aż po sekwencjonowanie wysokoprzepustowe (NGS, ang. Next Generation Sequencing) w różnych odsłonach (sekwencjonowanie chromosomu X, sekwencjonowanie eksomu).

Z największym odzewem środowiska naukowego spotkała się praca „Hypomyelinating leukodystrophies - a molecular insight into the white matter pathology” *Clinical Genetics*. 2016;90(4):293-304 (nr 5 w cyklu) prezentująca różnorodną i trudną w klasyfikacji klinicznej grupę leukodystrofii hipomielinizacyjnych. Choć patrząc z formalnego punktu widzenia praca ma charakter

ul. Pawińskiego 5A, 02-106 Warszawa  
tel.: 22 592 22 44, faks: 22 658 41 76  
e-mail: kaska@igib.uw.edu.pl  
<http://www.igib.uw.edu.pl>

przeglądowy zawiera oryginalne wyniki – opis dużej rodziny, w której badanie molekularne (sekwencjonowanie eksomu) pozwoliło na ostateczne zweryfikowanie rozpoznania zespołu Pelizaeusa-Merzbachera i postawienie rozpoznania zespołu Allana, Herndona i Dudley'a (AHDS). Praca ta dobrze obrazuje korzyści wynikające z wprowadzenia do diagnostyki genetycznej technik sekwencjonowania wysokoprzepustowego co pozwala jednej stronie na weryfikację wcześniejszych rozpoznań postawionych, z konieczności, jedynie na podstawie badań klinicznych, ale także na skuteczniejszą klasyfikację schorzeń o podobnym przebiegu i objawach. Drugą publikacją, która chciałabym tu wyróżnić jest praca „Rare *GABRA3* variants are associated with epileptic seizures, encephalopathy and dysmorphic features, Brain. 2017;140(11):2879-2894. (nr 4 w cyklu) pokazująca efekt wielośrodkowych badań nad podłożem molekularnym padaczek i zespołów padaczkowych. Autorzy opisują w niej, że przyczyną padaczki związanej z zaburzeniami poznawczymi dziedziczącej się w sprzężeniu z chromosomem X mogą być warianty genu *GABRA3* kodującego podjednostkę  $\alpha_3$  receptora GABA<sub>A</sub>. Podobnie jak w przypadku pracy nr 5 za sukcesem stoi wdrożenie technik sekwencjonowania wysokoprzepustowego, w tym przypadku sekwencjonowania chromosomu X i sekwencjonowania eksomu i umiejętna analiza bioinformatyczna uzyskanych wyników, za którą między innymi odpowiedzialna była habilitantka. Warto dodać jeszcze, że wynik badania genetycznego stanowi nie tylko zamknięcie pewnego toku diagnostycznego – może także (jak to zostało opisane w publikacji „Familial ataxia, tremor, and dementia in a Polish family with a novel mutation in the *CCDC88C* gene” Movement Disorders. 2019;34(1):142-144., nr 6 w cyklu) przysłużyć się dokładniejszej analizie klinicznej pacjentów. Znalezienie patogennego wariantu genu związanego z ataksją rdzeniowo-mózdkową zaowocowało poszukiwaniem i stwierdzeniem ataksji w badanej rodzinie oraz prawidłową diagnozą kliniczną.

Za największe osiągnięcia habilitantki uważam:

- ustalenie podłoża molekularnego choroby w rodzinie z niepełnosprawnością intelektualną, dystonią i padaczką, w tym opisanie nowego wariantu genu *ARX*
- dzięki wykryciu patogennych wariantów genu *MED12* opisanie nowych objawów u pacjentów niepełnosprawnością intelektualną
- powiązanie sprzężonej z chromosomem X padaczki, której towarzyszą zaburzenia poznawcze z obecnością patogennych wariantów genu *GABRA3*

Zgodnie z deklaracją działań habilitantki w planowaniu, prowadzeniu badań zaprezentowanych w cyklu, a także przy ich opracowywaniu, planowaniu i pisaniu manuskryptów jest znaczący i uzasadnia włączenie tych publikacji do cyklu stanowiącego podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Podsumowując – pozytywnie oceniam osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Charzewskiej stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

## **Ocena pozostałego dorobku naukowego, aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni czy instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej oraz ocena staży naukowych**

Dr Agnieszka Charzewska stopień doktora uzyskała w roku 2008 na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie broniąc rozprawy doktorskiej „Dobowe i infradielne modulacje rytmu cirkumnutacji w *Halianthus annus* L.” i do roku 2010 była zatrudniona na stanowisku asystenta i prowadziła badania naukowe w Zakładzie Biofizyki tego uniwersytetu. Od roku 2010 pracuje w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie i od tej pory prowadzi badania z obszaru genetyki medycznej, a specjalizuje się w genetycznym podłożu chorób neurologicznych. Jej dorobek naukowy stanowią zatem prace związane z rytmem okołodobowym słonecznika zwyczajnego (ostatnia opublikowana w roku 2010) oraz molekularnego podłoża chorób neurologicznych (5 prac opublikowanych w czasopismach z listy JCR niewchodzących do cyklu przedstawionego jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego). Całościowy dorobek habilitantki w momencie składania dokumentów zaowocował indeksem H - 8 i liczbą cytowań ok. 150. Publikowane przez nią prace były nagradzane przez Ministra Edukacji Narodowej i Sportu, Rektora Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej oraz Dyrektora Instytutu Matki i Dziecka (dwukrotnie).

Dr Agnieszka Charzewska ma doświadczenie w zdobywaniu środków na badania naukowe – była kierownikiem projektu NCN Sonata realizowanego w latach 2015-2019, była lub jest także wykonawcą w trzech projektach (KBN, MNiSW i NCN). Jest także kierownikiem wdrożenia projektu współfinansowanego z Europejskiego Funduszu Społecznego POWER.

Habilitantka nie odbyła staży naukowych, w tym zagranicznych jednak posiada doświadczenie we współpracy międzynarodowej. Na doświadczenie to składa się między innymi aktywny udział w konferencjach międzynarodowych gdzie prezentowała wyniki swoich badań zarówno w formie plakatów jak i wystąpień ustnych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że cztery z pięciu prac niewłączonych do cyklu publikacji, związanych z jej obecnymi zainteresowaniami naukowymi powstały jako wynik międzynarodowej i międzyośrodkowej współpracy z Max Planck Institute for Medical Genetics w Berlinie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Chinese University of Hong Kong, School of Life Sciences oraz Children's Hospital of Philadelphia, Division of Neurology w Stanach Zjednoczonych. Jest także członkinią międzynarodowej platformy Nexus of Rare Neurodegenerative Diseases zrzeszającej naukowców zainteresowanych podłożem molekularnym chorób neurodegeneracyjnych i nerwowo-mięśniowych. Uczestniczyła także w międzynarodowym zespole eksperckim HUGO Gene Nomenclature Committee pracującym nad aktualizacją nomenklatury genowej. Recenzowała też manuskrypty składane do publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Podsumowując, uważam pozostały dorobek naukowy dr Agnieszki Charzewskiej za odpowiedni do wystąpienia o stopień doktora habilitowanego. Ma ona doświadczenie w prowadzeniu badań w więcej niż jednym ośrodku naukowym, jednocześnie, mimo nieodbycia stażu naukowego może wykazuje się aktywnym prowadzeniem badań na skalę międzynarodową.

### **Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego**

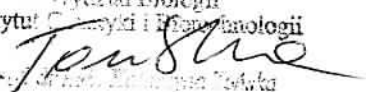
Podczas pracy w Zakładzie Biofizyki na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie habilitantka była czynnym nauczycielem akademickim i prowadziła zajęcia zarówno dla studentów kierunków biologia i biotechnologia na tej uczelni (ćwiczenia z biofizyki), ale też wykłady w języku angielskim dla studentów Akademii Medycznej w Lublinie. Podczas pracy w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie prowadziła wykłady na kursach specjalizacyjnych CMKP, staże z neurogenetyki dla osób specjalizujących się w laboratoryjnej genetyce medycznej a także opiekowała się studentami robiącymi prace magisterskie na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. Warto też zauważyć, że wymieniony już w ramach oceny dorobku naukowego projekt POWER, w którym habilitantka pełni rolę kierownika wdrożenia można uwzględnić także jako element dorobku dydaktycznego (tytuł projektu to "Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka"), ale przede wszystkim organizacyjnego. Dr Agnieszka Charzewska jest także członkiem dwóch krajowych towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa genetyki Człowieka i Polskiego Towarzystwa Biofizycznego.

Habilitantka może się pochwalić jedynie niewielkim dorobkiem popularyzatorskim – prowadziła zajęcia dla licealistów w ramach programu Dzień Przedsiębiorczości organizowanego przez Fundację Młodzieżowej Przedsiębiorczości. Nie wpływa to jednak negatywnie na moją całościową pozytywną ocenę dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego.

### **Podsumowanie**

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe oraz pozostały dorobek naukowy, świadczą o dużej wiedzy habilitantki z zakresu genetyki medycznej, umiejętności analizy danych z badań genetycznych różnego typu, a także doświadczeniu w pracy badawczej i zdolności do prowadzenia samodzielnych badań naukowych.

Uważam, że osiągnięcie naukowe odpowiada wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 r i wnioskuję o dopuszczenie dr Agnieszki Charzewskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Uniwersytet Warszawski  
Wydział Biologii  
Instytut Genetyki i Biotechnologii  
  
Prof. dr hab. Katarzyna Kotwica

ul. Pawińskiego 5A, 02-106 Warszawa  
tel.: 22 592 22 44, faks: 22 658 41 76  
e-mail: kaska@igib.uw.edu.pl  
<http://www.igib.uw.edu.pl>