

Warszawa dn.03.01.2020 r.

Prof. zw. dr hab. med. Adam Stępień

Klinika Neurologiczna  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie  
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

Ocena dorobku naukowego  
w postępowaniu habilitacyjnym  
Dr n med. Beaty Peptońskiej

Prowadzonym w Radzie Naukowej  
Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk  
w Warszawie

Dr n.med. Beata Peptońska jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zespole Kliniczno-Badawczym Chorób Zwyrodnieniowych CUN Pracowni Neurogenetyki, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M.Mossakowskiego PAN w Warszawie.

Dr n.med. Beata Peptońska uzyskała tytuł magistra biologii w zakresie biochemii, na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytetu Łódzkiego. Swoją pracę magisterską napisała w Zakładzie Regulatorów Ekspresji Genów Katedry Cytobiochemii tegoż Uniwersytetu pt. „Ekspresja receptorów androgenowego, estrogenowego i progesteronowego w endometrium prawidłowym i zmienionym nowotworowo”. Promotorem pracy była prof. dr hab. Wanda Małgorzata Krajewska.

W roku 2006 uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej pracując już w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie w Zakładzie Badawczo-Lecznym Chorób Zwyrodnieniowych CUN. Tematem rozprawy było „Poszukiwanie zmian w genie *MAPT* w przypadkach otępienia czołowo-skroniowego”. Jej promotorem był prof. dr hab. n. med. Paweł Piotr Liberski. Badania będące podstawą rozprawy były oparte o grant promotorski. W latach 2005 i 2006 dr n.med. Beata Peplńska otrzymała dwukrotnie stypendium krajowe Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej dla młodych naukowców.

Od początku pracy zawodowej zainteresowania habilitantki ogniskowały się wokół zagadnień związanych ze zmiennością genetyczną będącą elementem prawidłowej i patologicznej różnorodności fenotypowej związanej z funkcjonowaniem układu nerwowego. Tematowi temu poświęciła sześć prac naukowych opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych posiadających Impact Factor. Stanowią one jednolity cykl prac badawczych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Ich sumaryczny IF wynosi 21.899, a punktacja KBN/MNiSW tych publikacji wynosi 220.

Celem prowadzonych badań było określenie możliwego podłoża genetycznego cech organizmu człowieka, o różnym stopniu odziedziczalności. Autorka prac starała się poznać istniejące korelacje pomiędzy konkretnymi wariantami genetycznymi, a fenotypem klinicznym, bądź fenotypem prawidłowym. Celowi temu służyły poszukiwania markerów genetycznych wspólnych i różnicujących procesy zwyrodnieniowe zachodzące w chorobach neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo w pracach swoich dr Beata Peplńska szukała charakterystycznych czynników genetycznych powiązanych z funkcją układu nerwowego znamienych dla wybitnych sportowców, które mogłyby stanowić podłoże ich wysokiej sprawności fizycznej.

Badania nad genotypem sportowca wynika z istnienia szeregu optymalnych profili, wynikających z kombinacji alleli różnych genów oraz wpływie na ten profil rzadkich wariantów. Ten aspekt jest przedmiotem projektu grantowego NCN, dr Beaty Peplńskiej, który ma na celu scharakteryzowanie wariantów genomowych (w tym strukturalnych) reprezentatywnej grupy najwybitniejszych polskich sportowców (Grant UMO - 2017/27/B/NZ7/00204).

Jak podkreśla w swoich pracach habilitantka analiza różnych cech złożonych ma doniosłe implikacje medyczne, gdyż podatność na zachorowanie wynika znacznie częściej z działania licznych genów niż dysfunkcji jednego genu wiodącego. Jednak nawet w chorobach dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący istnieją warianty będące indywidualnym podłożem genetycznym u człowieka i stanowią swoisty dla organizmu czynnik ryzyka lub czynnik ochronny, który może prowadzić do szerokiego spektrum objawów klinicznych w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego. Odpowiada to za szerokie spektrum fenotypowe cechujące się kliniczną różnorodnością natężenia objawów, a nawet odmiennym fenotypem chorobowym. W badaniach swoich zwraca uwagę na fakt, że początkowy proces patologiczny zainicjowany jest przez zmiany w genach głównych, natomiast na pojawienie się pełnego obrazu klinicznego u chorego mają wpływ dodatkowo czynniki środowiskowe i tło genetyczne. Prowadzone przez habilitantkę badania naukowe ogniskowały się na poszukiwaniu genetycznych czynników sprawczych oraz charakteryzowaniu zmienności genetycznej warunkującej powstanie cech złożonych, rozumianych także jako podatność na określone zachorowanie.

Rezultatem prowadzonych prac badawczych przez habilitantkę była identyfikacja czterech mutacji *PSEN1* (H163R, M139V, P117R, I213F) jednej *PSEN2* (Q228L) i dwóch *APP* (T714A, V715A) u chorych z chorobą Alzheimera. Trzy ze wspomnianych mutacji zostały po raz pierwszy opisane w literaturze przedmiotu. Dwie nowe mutacje *PSEN1* (L226F i L424H) zidentyfikowano u osób z fenotypem klinicznym przypominającym otępienie czołowo – skroniowe. W pracach swoich stwierdziła, że wariant E318G *PSEN1* nie jest czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera i najprawdopodobniej nie wpływa na długość życia nosicieli. W ramach prowadzonych projektów badawczych habilitantka brała udział w charakteryzowaniu obszarów promotorowych wspomnianych genów i wykazała, że warianty polimorficzne w regionie 5' UTR *PSEN1* (wariant -22c/t oraz insercyjno/delecyjny w pozycji -2797, będące w nierównowadze sprzężeń) nie wpływają na ryzyko zachorowania na tą chorobę. W badaniach prowadzonych przez dr Beatę Peptońską wykazano, że genotyp *APOE* 3/4, jak i allel *APOE4* występowały istotnie rzadziej w grupie osób długowiecznych niż w grupie osób stanowiących kontrolę i będących w wieku 65lat. W pracach tych wskazano na współwystępowanie polimorfizmów w genach *ACE*, *AGT*, *ANP* oraz *AMPDI*, będących czynnikiem istotnie zmniejszającym szanse osiągnięcia długowieczności.

Przy współpracy z zespołem prof. Pawła P. Liberskiego z Zakładu Patologii Molekularnej i Neuropatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) habilitantka poszukiwała czynników ryzyka rozwoju choroby Alzheimera w genach: *PRNP*, *PRND*, *CYP46* oraz *APBB2*. W rezultacie prowadzonych badań wykazano nadreprezentację genotypów homozygotycznych V/V i M/M kodonu 129 *PRNP* oraz genotypów T/T i T/M kodonu 174 *PRND* u pacjentów chorobą Alzheimera o późnym początku zachorowania. Jako czynnik ryzyka choroby wytypowano genotyp G/G wariantu intronowego rs754203 genu *CYP46*. W badaniach tych stwierdzono wyższą częstość występowania allelu G rs17443013 genu *APBB2* u chorych będących w wieku poniżej 70 roku życia. Udowodniono, że jednoczesna obecność analizowanych czynników ryzyka zwiększa czterokrotnie prawdopodobieństwo zachorowania, a w obecności *APOE4* ryzyko takie wzrasta wielokrotnie. Analiza polimorfizmów w obrębie regionu promotorowego genu *APOE*: -491 A/T (rs449647), -427C/T, (rs769446) i -219 T/G (rs405509), wykazała również udział haplotypów *APOE* w tworzeniu ryzyka zachorowania na chorobę Alzheimera.

Dr Beata Peplńska we współpracy z pracownikami Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego uczestniczyła w badaniach nad podłożem genetycznym stwardnienia rozsianego. Wykazano w nich nadreprezentację allelu G sekwencji promotorowej genu *MPO*: -463 (rs2333227) u chorych na stwardnienie rozsiane. Genotyp G/G *MPO* opisany został w 94% rodzinnych przypadkach choroby i był powiązany z większym zanikiem mózgu odnotowywanym w badaniach z zastosowaniem rezonansu magnetycznego.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że dr n.med. Beata Peplńska uczestniczy obecnie w realizacji 14 projektów grantowych i współpracuje z kilkoma ośrodkami naukowymi w kraju w tym z Poradnią Alzheimerowską Kliniki Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, z Centralnym Laboratorium Kryminalistycznym Policji w Warszawie oraz Małopolskim Centrum biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Habilitantka jest zaangażowana w organizacji i utrzymania banku materiału genetycznego pochodzącego od chorych z chorobami neurodegeneracyjnymi, który liczy obecnie niemal 7000 próbek DNA. Przy współpracy z Katedrą Teorii Sportu Akademii Wychowania Fizycznego w Warszawie oraz Katedrą Kryminologii i Medycyny Sądowej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie organizowała bank DNA pochodzący od ponad 600 najwybitniejszych polskich zawodników sportowych oraz osób nieuprawiających sportu.

Dorobek naukowy habilitantki jest bogaty, obejmuje udział w 14 projektach grantowych wynikiem których są doniesienia naukowe opublikowane w postaci 32 prac oryginalnych o łącznym IF = 99.05 (wg bazy Web of Science: liczba cytowań = 682; *Hirsch index* = 15). Prace te znalazły uznanie środowiska naukowego i dr Beata Peptońska za 3 z nich uzyskała Nagrodę Dyrektora IMDiK im M. Mossakowskiego PAN (w latach 2013 i dwukrotnie w roku 2014). Dr Beata Peptońska została dwukrotnie wyróżniona przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej.

Wyniki badań przedstawione były prezentowane na konferencjach międzynarodowych (41 doniesień) oraz na konferencjach krajowych (postaci 30) doniesień. Habilitantka jest także współautorką rozdziałów w dwóch monografiach.

W dorobku naukowym dr n.med. Beaty Peptońskiej jest także działalność dydaktyczna. Habilitantka opracowała i wdrożyła autorski program poświęcony genetyce sportu. Przeprowadziła cykl 10 wykładów w ramach przedmiotu “Problemy i tendencje w sporcie” dla studentów I roku studiów II stopnia Akademii Wychowania Fizycznego im. Józefa Piłsudskiego w Warszawie w latach 2015/2016. W roku 2018 prowadziła wykłady popularyzujące naukę i zdrowy styl życia w ramach Festiwalu Nauki i na zaproszenie Uniwersytetu Trzeciego Wieku.

Swoim dorobkiem naukowym i dydaktycznym dr med. Beata Peptońska dowiodła, że jest dojrzałym samodzielnym pracownikiem naukowym i spełnia wymagania na uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Mam zatem zaszczyt pozytywnie rekomendować kandydaturę doktor Beaty Peptońskiej Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im.M.Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie do dalszych postępowań.