I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

20-081 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: + 48/81 53 278 47,
fax: + 48/81 53 206 08
email: ginonkol@umlub.pl

Recenzja w sprawie nadania tytułu doktora habilitowanego

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Dr n. med. Katarzynie Annie Stefańskiej

Dr med. Katarzyna Anna Stefańska ukończyła w 2000 roku Akademię Medyczna w Gdańsku uzyskując dyplom lekarza. Na podstawie rozprawy „Przebieg ciąż i porodów po amniopunkcji genetycznej" zrealizowanej pod kierownictwem prof. dr hab. med. Krzysztofa Preisa w 2006 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych.
W roku 2009 uzyskała tytuł specjalisty w zakresie położnictwa i ginekologii, w roku 2016 specjalisty w zakresie endokrynologii a w roku 2019 specjalisty w zakresie perinatologii. Od 2000 roku związana była początkowo z Akademią Medyczną w Gdańsku gdzie przeszła wszystkie szczeble kariery zawodowej a obecnie pracuje jako lekarz, prowadząc działalność naukowo-badawczą i dydaktyczną w strukturach Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dorobek naukowy

Na osiągnięcie naukowe, habilitacyjne dr med. Katarzyny Stefańskiej pt. **„Nowe markery laboratoryjne stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego- zaangażowanie układu odpornościowego",** składa się pięć publikacji o łącznej punktacji **Impact Factor 29,846 (MEiN 600 punktów).**
We wszystkich 4 pracach oryginalnych Kandydatka jest pierwszym autorem. Prace zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym i wszystkie koncentrują się wokół zagadnienia preeklampsji.

Publikacje stanowiące cykl habilitacyjny:

1. Dębska-Zielkowska J., Moszkowska G., Zieliński M., Zielińska H., Dukat-Mazurek A., Trzonkowski P., **Stefańska K.** *KIR receptors as key regulators of NK cells activity in health and disease.* Cells 2021: vol. 10, nr 7, art. ID 1777, s. 1-22.
IF- 7,666; MEiN- 140 pkt. (praca poglądowa)

2. Stefańska K., Tomaszewicz M., Dębska-Zielkowska J., Zamkowska D., Piekarska K., Sakowska J., Studziński M., Tymoniuk B., Adamski P., Jassem-Bobowicz J., Wydra P.,

Leszczyńska K., Świątkowska-Stodulska R., Kwiatkowski S., Preis K., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N., Zieliński M. *KIR-ligand interactions in hypertensive disorders in pregnancy.* Front. Immunol. 2022: vol. 13, art. ID 868175, s. 1-12.
IF- 8,787; MEiN - 140 pkt. (praca oryginalna)

3. Stefańska K., Zieliński M., Tomaszewicz M., Zamkowska D., Sakowska J., Adamski P., Jassem-Bobowicz J., Piekarska K., Leszczyńska K., Świątkowska-Stodulska R., Kwiatkowski S., Preis K., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N. *Cytokine imprint in preeclampsia.* Front. Immunol. 2021: vol. 12, art. ID 667841, s. 1-9.
IF- 8,787; MEiN - 140 pkt. (praca oryginalna)

4. Stefańska K., Zieliński M., Zamkowska D., Adamski P., Jassem-Bobowicz J., Piekarska K., Jankowiak M., Leszczyńska K., Świątkowska-Stodulska R., Preis K., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N. *Comparisons of dipstick test, urine protein-to-creatine ratio, and total protein measurement for the diagnosis of preeclampsia.* Int. J. Environ. Res. Public Health 2020: vol. 17, nr 12, art. ID 4195, s. 1-9.
IF- 3,390; MEiN - 140 pk. (praca oryginalna)

5. Stefańska K., Zieliński M., Jassem-Bobowicz J., Zamkowska D., Adamski P., Piekarska K., Tomaszewicz M., Leszczyńska K., Świątkowska-Stodulska R., Preis K., Trzonkowski P., Marek-Trzonkowska N. *Perinatal and neonatal outcome in patients with preeclampsia.* Ginekol. Pol 2022: vol. 93, nr 3, s. 203-208.
IF- 1,216; MEiN 40 pkt. (praca oryginalna)

W wymienionych powyżej pracach będących osiągnięciem naukowym głównym celem było znalezienie nowych markerów w przypadkach nadciśnienia ciążowego (GH) i stanu przedrzucawkowego (PE) opracowanych na podstawie cech patogenetycznych tych patologii. Ocenie były parametry biochemiczne i immunologiczne u kobiet w ciąży i płodów dotkniętych GH lub PE a następnie porównane z parametrami u zdrowych ciężarnych i płodów. Zbadano dysfunkcję układu odpornościowego jako możliwe źródło patogenetyczne

W pierwszej pracy "**KIR receptors as key regulators of NK cells activity in health and Disease"** opisano i usystematyzowano dotychczasowy stan wiedzy na temat roli układu receptorów immunoglobulinopodobnych (KIR) w funkcji komórek NK w warunkach prawidłowych oraz patologicznych.
Omówiono subpopulacje komórek NK, w zakresie ich fenotypu i funkcji, szczególnie rolę układu receptorów KIR i ich ligandów. Wskazano mechanizmy kontroli aktywacji komórek, zależne od osi KIR/KIR ligand. Następnie odniesiono się do aktualnych metod laboratoryjnych pozwalających na analizę receptorów KIR z użyciem różnych platform analitycznych, porównując poziom rozdzielczości, zalety i wady metod.
W ostatniej części dokonano przeglądu obszarów badawczych, w których badanie receptorów KIR i ich ligandów ma znaczenie dla immunopatogenezy lub praktycznego zastosowania.

W pracy " **KIR-ligand interactions in hypertensive disorders in pregnancy"** wykazano, że diagnostyka oparta na receptorach KIR może określać markery ryzyka zaburzeń nadciśnieniowych u kobiet w ciąży. Dopasowanie między HLA płodu a receptorami KIR matki wydaje się odgrywać ważną rolę w regulacji komórek NK. Przeprowadzone badania, dają istotny wgląd w działanie komórek NK matki w przebiegu ciąży, zarówno u kobiet zdrowych jak i rozwijających nadciśnienie ciążowe. Jest to ważny element patogenezy nadciśnienia, stwarzający możliwość planowania przyszłej terapii komórkowej. Niniejsze

badanie może być jako pierwsze w diagnostyce HDP, ponieważ stan aktywacji komórek NK i genetyczne przyczyny nadmiernej aktywacji tych komórek zdecydowanie poprzedzają wydzielanie cytokin lub zmiany w markerach biochemicznych. Korelacja między KIR i HLA jest ważnym czynnikiem w powstawaniu HDP, ostateczne może zależeć również od innych receptorów komórek NK u matek.

Kolejna praca " **Cytokine imprint in preeclampsia"** to porównanie sieci cytokinowej pacjentek z PE i nadciśnieniem ciążowym. Zaproponowano wartości odcięcia dla IL-22, MDC/CCL22, IL-2/IL-4 ratio, które z wysoką czułością i swoistością identyfikowały pacjentki z PE. Istotnym było to, że profil ten nie był obserwowany u pacjentek z nadciśnieniem w ciąży. Oznacza to, że udało się znaleźć potencjalny marker (profil cytokin) pozwalający na wczesną ocenę ryzyka wystąpienia PE w ciąży. Ta obserwacja ma wymiar kliniczny , ponieważ obecnie PE diagnozowane jest głównie na podstawie objawów, zwiększonego ciśnienia krwi i białkomoczu, co już wskazuje na istniejącą PE.
Zaproponowany marker określa ryzyko wystąpienia PE przed pojawianiem się pierwszych objawów. Badanie stężenia cytokin w surowicy jest mało obciążające dla pacjentek ponieważ nie wymaga 24 godzinnego zbierania próbki moczu jak ma to miejsce w przypadku oceny białkomoczu u tych chorych. Istotne jest również wskazanie na elementy immmunopatogenezy PE, w postaci IL-22, MDC/CCL22, dla których dane literaturowe w kontekście PE są znacznie ograniczone.

W kolejnej, czwartej pracy „ **Comparisons of dipstick test, urine protein-to-creatine ratio, and totalprotein measurement for the diagnosis of preeclampsia"** wykazano, że UPCR jest tak samo wartościowy jak 24-godzinne badanie stężenia białka w moczu u pacjentów ze stanem przedrzucawkowym, a punkt graniczny UPCR wynoszący 30 mg/mmol jest zbieżny z białkomoczem w odpowiadającej 24-godzinnej próbce moczu. Znacząca korelacja między UPCR a białkomoczem w 24-godzinnych próbkach moczu jest istotnym wynikiem tego badania. Stosowanie UPCR w praktyce klinicznej wyeliminuje nieodłączne trudności związane z wykonywaniem 24-godzinnej zbiórki moczu i wpłynie na przyspieszony proces diagnostyczno-terapeutyczny.

Praca " **Perinatal and neonatal outcome in patients with preeclampsia"** przedstawia monitorowanie kobiet ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym tak ważne dla zmniejszenia ryzyko związanego z tym poważnym stanem klinicznym.
Pomimo wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia FGR i innych krótkoterminowych powikłań, a także zwiększonego ryzyka cesarskiego cięcia i porodu przedwczesnego, ogólny stan kliniczny noworodków urodzonych w grupie pacjentek z PE był prawidłowy.
Wskazano na konieczność diagnostyki i regularnego monitorowania kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ w przypadku progresji do PE poród poprzez cięcie cesarskie jest bardzo prawdopodobny.
Wykazano, że stosowane obecnie standardy kliniczne w opiece nad matką z PE pozwalają na znaczące obniżenie ryzyka dla dziecka i sprawiają, że stan kliniczny noworodków urodzonych przez matki z PE jest porównywalny do matek z zdrowych.

W cyklu prac **„Nowe markery laboratoryjne stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego -zaangażowanie układu odpornościowego"** przedstawiono wielokierunkowe spojrzenie na patogenezę preeklampsji oraz nowe metody diagnostyczne z dużymi implikacjami klinicznymi.

Osiągnięcie naukowe Kandydatki z całą pewnością należy uznać za nowatorskie i istotne dla rozwoju położnictwa i perinatologii.

W 2014 roku dr Katarzyna Stefańska uzyskała grant w ramach Konkursu Opus 8 NCN **nr 2014/15/B/NZ5/03499 „Znaczenie niezgodności epletów HLA matka-płód w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą".** Była kierownikiem i głównym wykonawcą tego grantu. Jego realizacja i uzyskanie wyników badań pozwoliło na publikację prac stanowiących cykl habilitacyjny.

Uzupełnieniem działalności naukowej Kandydatki był ciekawy cykl publikacji dotyczący mastocytozie u ciężarnych.
Opublikowane prace z tej tematyki badań prezentowane były na kongresach europejskich i światowych (Włochy, Portugalia, Japonia, Brazylia, Argentyna).Współpraca międzykliniczna pozwoliła na nawiązanie współpracy naukowej z ENCM (the European Competence Network on Mastocytosis) w zakresie oceny przebiegu ciąży u pacjentek z mastocytozą. Badania nad mastocytozą u ciężarnych realizowane były również w ramach międzynarodowego badania BMBS COST Action BM1007 Mast Cells and Basophils-Targets for Innovative Therapies.

Ważnym aspektem badań Kandydatki z dziedziny perinatologii była ocena funkcji łożyska w różnych stanach klinicznych, a zwłaszcza w stanie przedrzucawkowym i ograniczeniu wzrastania płodu -FGR. Badania dotyczyły oceny niedokrwienia łożyska i aspektu uszkodzenia funkcji nerek. W wyniku wieloośrodkowej współpracy z Kliniką Położnictwa i Ginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz I Kliniką Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie opublikowano łącznie 5 prac, o łącznym IF 29, 305; MEiN 660 pkt.

Jako położnik-ginekolog oraz specjalista endokrynolog dr Katarzyna Stefańska połączyła swoje zainteresowania naukowe w obu tych dziedzinach co przyczyniło się do powstania publikacji o łącznym IF 16,769, MEiN 255 pkt.

Wielokierunkowe badania i i opublikowane prace naukowe wskazują na jej szerokie zainteresowania jako lekarza specjalisty i naukowca w zakresie wymienionych powyżej trzech specjalizacji.

Kandydatka odbyła liczne staże naukowe w renomowanych ośrodkach medycyny perinatalnej oraz klinikach położnictwa i ginekologii, takich jak:

- staż w Department of Obstetrics and Gynecology of the University Hospital- Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, Professor Lene Lundvall
- staż w Department of Gynecology Friedrich-Schiller- University, Jena, Germany, Professor Achim Schneider
- staż w Malformation, Fetal Cardiology Center type C in Lodz, Professor Maria Respondek-Liberska
- staż w Center for Perinatal Diagnosis and Human Genetics, Professor Rabih Chaoui, Berlin, Germany (dwukrotnie)
- Staż w OB-GYN Ultrasound Division Lis Maternity Hospital Tel Aviv Sourasky Medical Center Tel Aviv, Israel Professor Gustavo Malinger

- staż w The Istituto Giannina Gaslini U.O.S.D. Medicina a Chirurgia Fetale, Genova Italy, Professor Dario Paladini oraz w renomowanej uczelni niemieckiej: Klinik für Geburtsmedizin CCM am Campus Charité Mitte Berlin; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany Professor Stefan Verlohren; Professor Wolfgang Heinrich

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Aktywność naukową Pani doktor Katarzyna Stefańska rozpoczęła już w czasie studiów. Była między innymi aktywnym członkiem Studenckiego Towarzystwa Naukowego. Swoje prace prezentowała na licznych konferencjach polskich i zagranicznych.
Kandydatka prowadzi szeroko zakrojoną działalność dydaktyczną, co jest związane z zatrudnieniem w Klinice Ginekologii i Położnictwa GUMed.
Prowadzi zajęcia seminaryjne, wykłady, zajęcia praktyczne na Wydziale Lekarskim oraz Wydziale Lekarskim English Division GUMed. Jest odpowiedzialna również za: przygotowanie egzaminów testowych dla V i VI roku wydziału Lekarskiego z przedmiotu Ginekologia i Położnictwo, przeprowadzanie ustnego egzaminu końcowego z przedmiotu Ginekologia i Położnictwo dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału English Division, prowadzenie ćwiczeń i seminariów z przedmiotu Ginekologia i Położnictwo na Wydziale Nauk o Zdrowiu dla Ratownictwa Medycznego. Prowadzi wykłady z zakresu diagnostyki prenatalnej na kursach dla lekarzy w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii oraz kursy USG dla lekarzy w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii

Kandydatka współpracuje naukowo z jednostkami uczelni GUMed i Uniwersytetu Gdańskiego:

- Katedra i Zakład Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- Katedra Pneumonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i GUMed

W 2020 roku była recenzentem w Zespole Ekspertów Rady Narodowego Centrum Nauki w Panelu ekspertów NZ5 Preludium w 2020 r.

Dr Katarzyna Stefańska jest członkiem wielu naukowych krajowych i zagranicznych:

- Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej (PTMP)
- Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP), od 2022 r. roku pełni funkcję pełnię sekretarza w Sekcji Perinatologii PTGiP
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)
- International Federation of Placental Association (IFPA)

Osiągnięcia Kandydatki były kilkukrotnie nagradzane przez władze macierzystej uczelni:

- Nagroda Specjalna Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację „Cytokine imprint in preeclampsia" Frontiers in Immunology – 2021 r.
- Nagroda Specjalna Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację „Cyclic Cushing'ssyndrome- a diagnostic challenge" Frontiers in Endocrinology -

2021 r.

➢ Nagroda Naukowa Zespołowa II stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad patogenezą i aspektami klinicznymi mastocytozy - 2018 r.

Na szczególną uwagę zasługuje całkowity dorobek całkowity dr med. Katarzyny Stefańskiej. Od rozpoczęcia pracy naukowej i dydaktycznej w 2001 roku jako doktorantki w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, a następnie jako asystenta i adiunkta, jest autorem i współautorem łącznie 84 prac w tym: 36 prac oryginalnych, 12 prac poglądowych, 19 prac kazuistycznych, 13 publikacji w suplementach czasopism, 4 listów do redakcji czasopism oraz 4 publikacji oryginalnych i 1 publikacji poglądowej (cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe)

Całkowity dorobek naukowy wynosi 97,038 punktów Impact Factor (IF) według klasyfikacji Journal Citation Report (JCR) i 2102 punktów MEiN. Liczba cytowań wg Scopus 249, indeks-h 9.

Dorobek po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych -IF 62,126 (MEiN 1283), z wyłączeniem cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, który wynosi: IF- 29,846 MEiN 600).

Podsumowanie

Według mojej oceny Pani Doktor Katarzyna Stefańska jest bardzo dobrym kandydatem na samodzielnego pracownika naukowego.
Potwierdza to wnikliwa analiza i wysoka ocena całokształtu jej dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz przedłożonego osiągnięcia naukowego pt.: **„Nowe markery laboratoryjne stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego-zaangażowanie układu odpornościowego".**

Moja recenzja jest pozytywna zgodna z art.219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r.(Dz. U. z 2021r.poz.478 z póź.zm) oraz zgodna z art.219 ust.1 i 2 i wnoszę o dopuszczenie dr med. Katarzynę Annę Stefańską do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i nadania Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Lublin 26 styczeń 2024

Prof. dr hab. n. med.

. Wiesława Bednarek

Prof. dr hab. n. med. Wiesława Bednarek
SPECJALISTA GINEKOLOG-POŁOŻNICTWA
SPECJALISTA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ
6711942