

Lublin, 04.01.2024

Recenzja osiągnięcia naukowego i dorobku naukowego dr n. biol. **Justyny Klusek** w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu wykonana na zlecenie Rady Doskonałości Naukowej z dnia 6 listopada 2023r na podstawie art. 221. ust. 4 ustawy z dnia 20 lipca 2019r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023r. poz. 742).

Pani dr n. biol. Justyna Klusek jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, tytuł magistra biotechnologii uzyskała w 2006r. na podstawie pracy „Analiza dystrybucji subkomórkowej białka Mrt4 w aspekcie fosforylacji”. Stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii uzyskała w Uniwersytecie Pedagogicznym w Krakowie na podstawie rozprawy „Wpływ metali ciężkich na aktywność wybranych enzymów lizosomowych w wątrobie i nerkach królików”. Promotorem pracy była dr hab. Bożena Witek, prof. UJK.

Habilitantka po uzyskaniu tytułu doktora odbyła w latach 2010-2022r. siedem kursów doskonalących .

Od 19.07.2009r. do chwili obecnej Habilitantka zatrudniona jest na etacie adiunkta w Instytucie Pielęgniarstwa i Położnictwa Wydziału Nauk o Zdrowiu, obecnie: Instytut Nauk Medycznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach. Od 01.10.2013r. do 30.06.2018r. zatrudniona była jako adiunkt w Katedrze Dietetyki Wyższej Szkoły Rehabilitacji. Od 01.09.2019r do chwili obecnej pełni funkcję Zastępcy Dyrektora Instytutu Nauk o Zdrowiu ds. Nauki, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach.

#### I. Omówienie osiągnięcia naukowego

Tytuł osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl sześciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych, dotyczących analizy czynników molekularnych i epidemiologicznych wpływających na ryzyko i przebieg takich chorób cywilizacyjnych jak rak jelita grubego oraz cukrzyca typu 2.

**We wszystkich publikacjach stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem**, a jej średni udział procentowy w powyższych pracach wynosi 75%, co znajduje potwierdzenie w oświadczeniach współautorów. Łączna wartość bibliometryczna cyklu 6 publikacji składających się na osiągnięcie naukowe: **Impact Factor - 10,892 MEiN – 520**

**Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:**

1. Klusek J, Głuszek S, Kozieł D. What is new in gastrointestinal cancer prevention – a review of the literature 2009-2010. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2011;6(2):78-84. doi:10.5114/pg.2011.21717.

**MEiN - 40**

2. Klusek J, Głuszek S, Klusek J. Selected mutations with high risk of colorectal cancer. *Gastroenterology Review/ Przegląd Gastroenterologiczny*. 2012;7(1):1-6. doi:10.5114/pg.2012.27215.

**MEiN - 40**

3. Klusek J, Nasierowska-Guttmejer A, Kowalik A, Wawrzycka I, Lewitowicz P, Chrapek M, Głuszek S. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms and colorectal cancer risk in Polish nonsmokers. *Oncotarget*. 2018; 9: 21224-21230 DOI:10.18632/oncotarget.25031

**MEiN – 100**

4. Klusek J, Nasierowska-Guttmejer A, Kowalik A, Wawrzycka I, Chrapek M, Lewitowicz P, Radowicz-Chil A, Klusek J, Głuszek S. Nutritional factors modulating the risk of colorectal cancer in people with polymorphism of the S-glutathione transferase genes. *Nutrients*. 2019; 11 (7):1682, DOI: 10.3390/nu11071682

**IF-6,706, MEiN-140**

5. Klusek J, Błońska-Sikora E, Witczak B, Orlewska K, Klusek J, Głuszek S, Orlewska E. Glutathione S-transferases gene polymorphism influence on the age of diabetes type 2 onset *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020; 8:e001773. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001773

**IF 4,186 MEiN 100**

6. Klusek J, Nasierowska-Guttmejer A, Orlewska K, Madej Ł, Klusek J, Cedro A, Głuszek S, Wawrzycka I, Orlewska E. GST gene family polymorphism and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes. *Medical Studies/Studia Medyczne*. 2021;37(3):218-225. doi:10.5114/ms.2021.109529.

**MEiN 100**

Habilitationka swoje osiągnięcie naukowe opiera na cyklu publikacji poświęconych dwóm bardzo istotnym chorobom cywilizacyjnym jakimi są rak jelita grubego i cukrzyca t. 2 w kontekście zarówno polimorfizmów genetycznych jak i wpływów środowiskowych.

Habilitationka podjęła się zbadania wzajemnych korelacji pomiędzy polimorfizmem genów *GST*, cukrzycą typu 2 i rakiem jelita grubego w populacji polskiej, co stanowi istotny i aktualny problem badawczy w zakresie nauk podstawowych. Odkrycie panelu genów predysponujących do takich chorób cywilizacyjnych jak cukrzyca typu 2 i rak jelita grubego mogłoby w przyszłości pozwolić na poszerzenie zakresu profilaktyki, a tym samym zmniejszyć zachorowalność i umieralność z powodu tych chorób.

Habilitationka postawiła sobie kilka celów:

1. Określenie częstości występowania polimorfizmu genów *GSTT1*, *GSTM1* i *GSTP1* w reprezentatywnej populacji polskiej
2. Określenie znaczenia polimorfizmu genów *GST* w karcinogenezie raka jelita grubego
3. Określenie częstotliwości spożycia czerwonego mięsa w grupie pacjentów z rakiem jelita grubego i osób bez zmian w jelicie grubym
4. Analiza wzajemnej korelacji pomiędzy spożyciem czerwonego mięsa i polimorfizmem genów *GST* w ryzyku rozwoju RJG
5. Analiza częstości polimorfizmu genów *GST* u diabetyków (z cukrzycą typu 2) vs osób zdrowych

6. Określenie wpływu czynnika genetycznego (polimorfizm genów *GST*) na wiek rozpoczęcia T2D

7. Określenie znaczenia polimorfizmu genów *GST* jako potencjalnego czynnika ryzyka RJG u pacjentów z cukrzycą typu 2

Publikacja 1.

Publikacja stanowi obraz aktualnego stanu wiedzy o wpływie diety na rozwój raka jelita grubego i innych nowotworów przewodu pokarmowego. Habilitantka wysuwa istotny wniosek, że do nowych zaleceń dietetycznych należy podchodzić rezerwą, gdyż wiele substancji, które wydają się mieć dobroczynne działanie w danym aspekcie, mogą mieć niekorzystne działanie w innym aspekcie. Opublikowane wyniki nie dają podstaw do nowych zaleceń, mimo to rozszerzają wiedzę na temat zależności między dietą a rozwojem raka jelita grubego, leżących u podłoża zaleceń już stosowanych w zakresie profilaktyki dietetycznej nowotworów.

Publikacja 2.

W publikacji tej Habilitantka analizowała aspekt genetyczny predyspozycji do zachorowania na raka jelita grubego na podstawie dostępnych doniesień naukowych. Przegląd badań dotyczył głównie mutacji niosących ze sobą duże ryzyko rozwoju postaci dziedzicznej RJG (geny APC, KRAS, MUTYH, MMR). Wywołane przez nie zmiany w szlakach biochemicznych prowadzące do kancerogenezy są stosunkowo dobrze poznane. Tym niemniej tzw. raki sporadyczne stanowią większość zachorowań (ok 70% przypadków RJG) i w związku z tym indywidualne podejście profilaktyczne wydaje się mieć największe znaczenie. W przypadku niedziedzicznych nowotworów, genetyczne predyspozycje do rozwoju raka jelita grubego należy traktować jako kombinację zmian w genach o niskiej penetracji, które w sposób tylko umiarkowany zwiększają ryzyko zachorowania.

Publikacja 3.

Publikacja ta stanowi pierwszą analizę zależności pomiędzy polimorfizmem genów *GST* a ryzykiem RJG przeprowadzoną na polskiej populacji. Uzyskana częstotliwość mutacji u osób zdrowych pokrywała się z innymi badaniami prowadzonymi w Europie, co pokazuje, że populacja polska genetycznie nie odbiega od innych populacji rasy kaukaskiej. U pacjentów z rakiem jelita grubego częstotliwość badanych polimorfizmów nie różniła się od kontroli w sposób istotny statystycznie.

#### Publikacja 4.

Badanie to wykazało podwyższone ryzyko zachorowania na RJG u osób z polimorfizmem genów *GST* i o wysokim spożyciu czerwonego i przetworzonego mięsa (ponad 1 raz/ dzień). W grupie kontrolnej (bez zmian w jelicie grubym obecnie) cechy te wykazuje aż 69.1% osób, które należałoby objąć nadzorem. Istnieje bowiem 3-krotnie wyższe niż populacyjne ryzyko, że w przyszłości może się u nich rozwinąć rak jelita grubego.

#### Publikacja 5.

W publikacji tej Habilitantka analizowała wpływ polimorfizmu wybranych genów w podziale na podgrupy wiekowe. Wykazała, że częstotliwość genotypów *GSTP1Val/Val*, *GSTM1null* oraz *GSTT1null* jest wyższa u chorych, u których cukrzycę t. 2 zdiagnozowano przed 40-tym rokiem życia w porównaniu do pacjentów z później zdiagnozowaną cukrzycą i do grupy kontrolnej. Wraz ze wzrostem kombinacji polimorfizmów w genotypie rosła różnica częstotliwości pomiędzy analizowanymi podgrupami, przy czym należy zaznaczyć, że BMI nie różniło się istotnie, a więc nadmierna masa ciała, będąca czynnikiem sprzyjającym cukrzycy, nie wpływała na wiek zachorowania. Uzyskane wyniki wskazują, że polimorfizm genów *GST* może być czynnikiem ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 w wieku młodszym niż średnia populacyjna.

#### Publikacja 6.

Habilitantka obserwując wpływ polimorfizmów genów *GST* na różne aspekty zarówno w cukrzycy, jak i w raku jelita grubego postawiła tezę stanowiącą kolejny cel szczegółowy osiągnięcia naukowego: Czy polimorfizm genów *GST* może być czynnikiem powodującym zwiększone ryzyko zachorowania na RJG pacjentów z cukrzycą? Dysponując bazą danych i bankiem krwi obwodowej chorych, przeanalizowała częstość polimorfizmów genów *GSTP1*, *GSTT1* i *GSTM1* w podziale na 4 grupy: I – pacjenci z T2D i RJG; II – pacjenci z T2D bez RJG; III – pacjenci bez T2D, z RJG; IV- kontrola bez obu jednostek chorobowych. Badanie genetyczne obejmowało polimorfizm genu *GSTP1* typu SNP Ile105Val oraz homozygotyczne delecje genów *GSTT1* i *GSTM1* (genotypy *GSTT1null* i *GSTM1null*). Średni wiek pacjentów biorących udział w badaniu wynosił 66 lat, czyli znacznie powyżej populacyjnego wieku zachorowania na cukrzycę t. 2, a także na RJG w Europie. Grupy były też jednolite pod względem rozkładu płci. Analiza częstotliwości polimorfizmów genów *GST*

w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 i rakiem jelita grubego w porównaniu do pacjentów z cukrzycą typu 2 bez raka, nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Nie było również istotnych statystycznie różnic w dystrybucji polimorfizmów genów GST pomiędzy pacjentami z cukrzycą lub/i chorymi na RJG a grupą bez obu tych schorzeń.

Osiągnięcie naukowe Habilitantki ma nie tylko duży potencjał naukowy, ale niesie ze sobą także aspekt praktyczny. Stwierdziła bowiem istotne statystycznie zależności pomiędzy polimorfizmami genów GST a inwazyjnością raka jelita grubego, obecnością przerzutów, wiekiem zachorowania na cukrzycę oraz trudnościami w uzyskaniu oczekiwanych wskaźników leczenia - poziomu HbA1c w przebiegu cukrzycy typu 2. Wykazała, że polimorfizmy genów GST mają wpływ na zapadalność i przebieg tych dwóch chorób cywilizacyjnych. Niepokojące jest stwierdzone przez Habilitantkę wysokie spożycie czerwonego mięsa w populacji polskiej, co sprzyja kancerogenezie w jelicie grubym, nasilane dodatkowo przez palenie tytoniu. Wyniki te, opublikowane w czasopiśmie o światowym zasięgu, dostarczają danych, które w przyszłości mogą przyczynić się do doprecyzowania metod i zaleceń profilaktycznych a także indywidualnemu podejściu do leczenia.

## 2. Pozostałe osiągnięcia naukowe

Habilitantka posiada bogaty dorobek naukowy, poza pracami włączonymi do głównego osiągnięcia wykazała 18 prac oryginalnych, 11 przeglądowych oraz 2 rozdziały w monografiach o sumarycznej punktacji IF 41,194 MEiN -1186.

Dorobek ten jest różnorodny, jego główne nurty to poszukiwanie męskich czynników niepłodności, znaczenie komórkowego stresu oksydacyjnego, określenie czynników sprzyjających chorobom przewodu pokarmowego, analiza genetycznych i społecznych aspektów COVID-19 a także ocena polimorfizmu genów NOS w chorobach cywilizacyjnych.

## 3. Istotna aktywność naukowa

Habilitantka wykazała współpracę naukową z Uniwersytetem Kopenhaskim w Danii badając patomechanizmy cukrzycy na poziomie molekularnym, jednocześnie zdobywając doświadczenie w zakresie najnowszych technologii stosowanych w genetyce medycznej. Habilitantka odbyła także kilka staży naukowych w instytucjach krajowych, realizuje projekty

w ramach działalności statutowej UJK w Kielcach, była też wykonawcą grantu NCN nr UMO-2013/09/B/NZ7/03910 w latach 2014-2018 pod kierownictwem prof. Anny Nasierowskiej-Guttmejer.

#### 4. Działalność dydaktyczna

Habilitantka realizuje od początku zatrudnienia zajęcia dydaktyczne ze studentami w Katedrze Pielęgniarstwa i Położnictwa Instytutu Nauk o Zdrowiu, prowadzi wykłady i ćwiczenia z przedmiotów: Fizjologia Człowieka, Genetyka, Epidemiologia Genetyczna i Molekularna, na kierunkach: Pielęgniarstwo, Położnictwo, Ratownictwo medyczne, Dietetyka, czy Zdrowie Publiczne. Pod Jej kierunkiem studenci przygotowują również prace licencjackie. Zajęcia dydaktyczne prowadziła także w trzech uczelniach prywatnych: Wszechnicy Świętokrzyskiej w Kielcach, Wyższej Szkole Ekonomii i Prawa w Kielcach oraz Wyższej Szkole Rehabilitacji w Warszawie.

#### 5. Działalność organizacyjna i popularyzatorska

Habilitantka wykazała wystąpienia na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, była też członkiem komitetów organizacyjnych czterech konferencji krajowych, bierze także udział w popularyzacji nauki na Kieleckich Festiwalach Nauki oraz uczestnicząc w organizacji pierwszej międzynarodowej konferencji w dziedzinie diabetologii w Collegium Medicum UJK, która odbyła się 1.06.2022. pod tytułem „Current Opinion in Diabetes – challenges and hopes for the 21st century”.

Na podstawie analizy przedstawionej dokumentacji, biorąc pod uwagę wartość osiągnięcia naukowego, całokształt dorobku naukowego, osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne, występuję z wnioskiem do Wysokiej Rady Instytutu Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o nadanie dr n. biol. **Justynie Klusek** stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowie w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

z wyrazami szacunku,  
Agnieszka Męto

