



WOW 20.06.23
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okołów

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów
**UNIwersytet
MEDYCZNY
W BIAŁYMSTOKU**

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	16-06-2023
L. dz. RN-BM/	1007

Białystok, 8 maja 2023 r.

dr hab. n. med. Wioletta Ratajczak-Wrona
Zakład Immunologii
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Waszyngtona 15A, 15-269 Białystok

Recenzja rozprawy doktorskiej
Magister Katarzyny Wiesławy Sołkiewicz
na podstawie cyklu prac na temat: „Analiza profilu i stopnia glikozylacji
surowiczej immunoglobuliny G u kobiet z zaawansowaną endometriozą”

Promotor: dr hab. n. med. Ewa Maria Kratz, prof. UMW

Promotor: prof. dr hab. Hubert Krotkiewski

Endometrioza to schorzenie estrogenozależne, obejmujące głównie kobiety w wieku rozrodczym. Charakteryzuje się obecnością komórek błony śluzowej macicy poza ich fizjologiczną lokalizacją. Choroba ta stanowi znaczący problem społeczny i medyczny. Z uwagi na występowanie dolegliwości bólowych o różnym charakterze oraz częstej niepłodności, może prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia kobiet. Ponadto, wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że choroba ta może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów, m.in. raka jajnika.

Z uwagi na fakt występowania niejednoznacznych objawów oraz trudności rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania endometriozy, nadal trwają poszukiwania nowego markera, który będzie pomocny w wykryciu tej choroby na wczesnym etapie rozwoju.

Na przestrzeni ostatnich dekad, pojawiają się w literaturze dane, dotyczące znaczenia glikozylacji, jako procesu odgrywającego istotną rolę w funkcjonowaniu organizmu. Glikany uczestniczą bowiem, w prawie każdym aspekcie wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Biorąc pod uwagę fakt, że mechanizm ten jest

jednym z ważniejszych procesów modyfikacji potranslacyjnej białek, a wiedza na temat glikozylacji wzrasta wraz z rozwojem technik biologii molekularnej, można oczekiwać na powstanie w niedalekiej przyszłości, algorytmów diagnostycznych, uwzględniających te procesy.

Tematyka rozprawy doktorskiej obejmuje analizę profilu i stopnia glikozylacji surowiczej immunoglobuliny G, u kobiet z zaawansowaną endometriozą. W związku z powyższym, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy niezwykle istotnego klinicznie i aktualnego zagadnienia, jakim jest odkrycie nowych, nieinwazyjnych markerów, przydatnych w diagnostyce endometriozy. Rozprawa doktorska poświęcona jest badaniom, określającym panel markerów glikozylacji surowiczej IgG, w tym N-glikozylacji, jak również O-glikozylacji w grupie pacjentek z zaawansowaną endometriozą, pacjentek bez endometriozy lecz cierpiących na inne schorzenia ginekologiczne oraz w grupie kobiet zdrowych. Wyniki badań pozwoliły na wytypowanie gliko-markerów pomocnych w diagnostyce zaawansowanej endometriozy.

Pragnę zauważyć, że moja recenzja jest recenzją formalną, ponieważ na doktorat składają się trzy oryginalne artykuły, opublikowane w latach 2021 – 2022 w renomowanych czasopismach, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Sumaryczna wartość współczynnika IF dla tych prac wynosi 15,835, a punktacja według Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) – 420, co jest wartością budzącą uznanie, jak i świadcząca o wysokim poziomie naukowym rozprawy. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a ponadto – co wskazuje treść zamieszczonych oświadczeń - niewątpliwie Jej wkład zarówno w część eksperymentalną, jak i powstawanie powyższych publikacji jest wiodący. Udział mgr Katarzyny Wiesławy Sołkiewicz obejmował opracowanie koncepcji planu badań, wykonanie doświadczeń, analizę i interpretację uzyskanych wyników, jak również współudział w pisaniu manuskryptów.

Publikacje tworzące cykl:

1. K. Sołkiewicz, H. Krotkiewski, M. Jędryka, E.M. Kratz. Variability of serum IgG sialylation and galactosylation degree in women with advanced endometriosis. SciRep. 2021 Mar 10;11(1):5586. doi: 10.1038/s41598-021-85200-x.
2. K. Sołkiewicz, H. Krotkiewski, M. Jędryka, A. Czekański, E.M. Kratz. The alterations of serum IgG fucosylation as a potential additional new diagnostic marker in advanced

endometriosis. J Inflamm Res. 2022 Jan 13;15:251-266. doi: 10.2147/JIR.S341906. eCollection 2022.

3. K. Sołkiewicz, M. Kacperczyk, H. Krotkiewski, M. Jędryka, E.M. Kratz. O-glycosylation changes in serum immunoglobulin G are associated with inflammation development in advanced endometriosis. Int J Mol Sci. 2022 Jul 22;23(15):8087. doi: 10.3390/ijms23158087.

Oceniana dysertacja jest napisana klarownie oraz przejrzysto, poprawnie stylistycznie i interpunkcyjnie, jak również zgodnie z ustalonym nazewnictwem dyscypliny naukowej. Składa się z jedenastu rozdziałów, przedstawionych na 114 stronach maszynopisu. Stanowi spójną dokumentację przygotowaną w sposób bardzo czytelny i staranny, z dbałością o szczegóły.

W rozdziale I znajdują się wymienione publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej. Rozdział II - Omówienie - podzielony został na pięć części, tj.: 1. Wstęp. 2. Cele i założenia badań. 3. Materiały i metody zastosowane w badaniach. 4. Podsumowanie otrzymanych wyników badań (w którym każda z prac stanowiących podstawę dysertacji, została oddzielnie omówiona). 5. Wnioski. Rozdział III zawiera wykaz skrótów. W rozdziale IV Doktorantka umieściła bibliografię zawierającą 64 pozycje, z czego ponad połowa to publikacje z ostatnich 10 lat. Z kolei w rozdziałach V i VI Autorka rozprawy zamieściła streszczenia w języku polskim i angielskim. W rozdziale VII widnieją skany trzech publikacji. Rozdział VIII natomiast zawiera oświadczenia współautorów publikacji, stanowiących podstawę postępowania w sprawie o nadanie stopnia naukowego doktora. Rozdział IX to skany zgód na badania wydane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Na końcu, jako dwa ostatnie rozdziały, Autorka zamieściła informacje dotyczące źródeł finansowania badań oraz swój dorobek naukowy.

Należy podkreślić, że wyczerpujący merytorycznie oraz poprawny stylistycznie „Wstęp” wyraźnie wskazuje, że Doktorantka dysponuje obszerną wiedzą oraz doskonałą umiejętnością wyselekcjonowania istotnych informacji z rozległej literatury, potwierdzając tym samym celowość podjętych badań.

W zaplanowanych badaniach Kandydatka wyznaczyła sobie 4 główne cele badawcze:

- Izolacja immunoglobuliny G z każdej z surowic wchodzących w skład danej grupy badanej: pacjentek z zaawansowaną endometriozą, pacjentek bez

endometriozy, lecz cierpiących na inne schorzenia ginekologiczne (grupa odniesienia) oraz grupy kontrolnej kobiet zdrowych.

- Analiza profilu i stopnia N- i O-glikozylacji, przeprowadzona zarówno dla preparatów wyizolowanej IgG, jak i dla IgG w surowicy (bez uprzedniej izolacji), w każdej z trzech grup badanych, a następnie porównanie otrzymanych wyników oznaczeń między grupą pacjentek z zaawansowaną endometriozą a tymi otrzymanymi dla kobiet z pozostałych dwóch analizowanych grup.
- Określenie charakterystycznego dla zaawansowanej endometriozy profilu N-i O-glikozylacji surowiczej IgG oraz wytypowanie parametrów glikozylacji o wysokiej wartości klinicznej, które mogłyby stanowić dodatkowy marker diagnostyczny tej choroby.
- Porównanie czułości oznaczeń profilu i stopnia glikozylacji IgG wykonanych dla wyizolowanych z surowic preparatów IgG, z tymi wykonanymi dla IgG w surowicy.

Dążąc do osiągnięcia postawionych celów magister Katarzyna Wiesława Sołkiewicz zastosowała szeroką różnorodność oznaczeń, m.in.: izolację IgG z wykorzystaniem kolumny powinowactwa, oznaczenie stężenia białka metodą bicynchoninową oraz turbidymetryczną, analizę profilu i stopnia glikozylacji IgG z zastosowaniem specyficznych biotynylowanych lektyn.

W pierwszej publikacji Doktorantka wykazała w wyniku analizy krzywych ROC i analizy skupień, że 3 parametry: reaktywność wobec końcowego kwasu sjałowego (MAA) IgG w surowicy, współczynnik sjałilacji i agalaktozylacji mogą być stosowane jako parametry uzupełniające w diagnostyce endometriozy, z uwagi na możliwość różnicowania kobiet z zaawansowaną endometriozą od grupy kobiet zdrowych.

Tematyka drugiej pracy obejmowała analizę klastrową, która pozwoliła na wytypowanie panelu parametrów różnicujących pacjentki z zaawansowaną endometriozą od kobiet zdrowych w zakresie fukozytacji N-glikanów dla IgG.

Natomiast w trzeciej publikacji dotyczącej również glikanów IgG, Doktorantka swoje badania skoncentrowała na analizie glikozylacji z wykorzystaniem panelu lektyn specyficznych wobec O-glikanów oraz wielorozgałęzionych form N-glikanów, udowadniając, ich wartość diagnostyczną u pacjentek z zaawansowaną endometriozą.

Należy przy tym wyraźnie podkreślić, że uzyskane dane zostały opracowane z wykorzystaniem odpowiedniego panelu narzędzi statystycznych.

Doktorantka na podstawie wyników swoich badań postawiła 7 wniosków końcowych, które odnoszą się do wcześniej założonego celu pracy. Szczególnie ważne wnioski dotyczą wytypowania gliko-markerów, które mogą być pomocne w diagnostyce zaawansowanej endometriozy. Równie istotne jest zwrócenie uwagi na występowanie wielorozgałęzionych N-glikanów surowiczej IgG u kobiet ze stanem zapalnym, towarzyszącym rozwojowi chorób narządów rozrodczych.

Z obowiązku recenzenta pragnę wnieść drobną uwagę, która w żadnym stopniu nie wpływa na obniżenie wartości pracy:

- W rozdziale 2.3. „Materiał i metody zastosowane w badaniach” występuje informacja, że grupę kontrolną stanowiły kobiety zdrowe, natomiast w przeciwieństwie do grupy pacjentek, została pominięta informacja o ich pochodzeniu – czy były to pacjentki np. Kliniki czy Poradni?

Podsumowanie

W mojej ocenie rozprawa doktorska Pani magister Katarzyny Wiesławy Sołkiewicz pt. „*Analiza profilu i stopnia glikozylacji surowiczej immunoglobuliny G u kobiet z zaawansowaną endometriozą*” spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

Wystawiam zatem recenzowanej przez mnie rozprawie ocenę pozytywną i wnioskuję o dopuszczenie Pani magister Katarzyny Wiesławy Sołkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na fakt, że rozprawa doktorska Pani magister Katarzyny Wiesławy Sołkiewicz ma dużą wartość poznawczą i wnosi znaczący, nowatorski wkład w dotychczasową wiedzę wnioskuję o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej. Praca doktorska jest składanką 3 publikacji z pierwszym autorstwem o sumarycznym IF =15,835.

ADIUNKT
Zakład Immunologii UMB
Wioletta Ratajczak-Wrona
dr hab. n. med. Wioletta Ratajczak-Wrona