



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ

im. Ludwika Hirsztfelda  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
LABORATORIUM IMMUNOLOGII ROZRODU  
ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław  
tel. (+48) 337 11 72 wew. 358

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpt. dnia	11-07-2023
L. dz. RN-BM/	1239

Wrocław, 24.06.2023r

Wol  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
zastępca przewodniczącego  
M. Podhorska-Okołów  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr biologii Katarzyny Wiesławy Sołkiewicz pt.:**

**Analiza profilu i stopnia glikozylacji surowiczej immunoglobuliny G u kobiet z zaawansowaną endometriozą” przedstawionej do obrony na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu .**

1. Ocena formalna

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska jest oprawionym dokumentem zawierającym kopie 3 współautorskich artykułów oryginalnych, będących podstawą rozprawy, opatrzonych autorskim komentarzem i zawierającym wszystkie niezbędne oświadczenia współautorów prac, kopię opinii komisji bioetycznych wyrażających zgodę na przeprowadzenie badań, wskazanie źródeł finansowania prac i podsumowanie dorobku doktorantki. Analiza oświadczeń współautorów wskazuje na kluczowy udział doktorantki w realizacji technicznej i merytorycznej części badań.

Praca została wykonana w Katedrze Diagnostyki Laboratoryjnej w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod kierunkiem dwóch promotorów: Pani dr hab. Ewy Marii Kratz, profesora uczelni i Pana prof. Huberta Krotkiewskiego z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu.

Artykuły stanowiące podstawę pracy w tym:

1. Sołkiewicz K, Krotkiewski H, Jędryka M, Kratz EM. Variability of serum IgG sialylation and galactosylation degree in women with advanced endometriosis. *Sci Rep.* 2021 Mar 10;11(1):5586. doi: 10.1038/s41598-021-85200-x. PMID: 33692455; PMCID: PMC7970930
2. Sołkiewicz K, Krotkiewski H, Jędryka M, Czeakański A, Kratz EM. 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. PMID: 35058701; PMCID: PMC8764169.
3. Sołkiewicz, K.; Kacperczyk, M.; Krotkiewski, H.; Jędryka, M.; Kratz, E.M. O-Glycosylation Changes in Serum Immunoglobulin G Are Associated with Inflammation Development in Advanced Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8087. <https://doi.org/10.3390/ijms23158087>

zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR, które w 2022 r plasują się w pierwszym i drugim kwartylu w rankingu czasopism naukowych SciMago Journal and Country rank w obszarach odpowiednio wielodyscyplinowym (Q1), dyscyplinie immunologia (Q2) i dyscyplinie nauki medyczne (Q1). Pani mgr Katarzyna Sołkiewicz



**INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ**  
**im. Ludwika Hirsztfelda**  
**POLSKIEJ AKADEMII NAUK**  
**LABORATORIUM IMMUNOLOGII ROZRODU**  
**ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław**  
**tel. (+48) 337 11 72 wew. 358**

jest pierwszą autorką we wszystkich pracach a w jednej (3) autorką korespondującą wraz z Panią prof. Ewą Kratz

Edytorskie przygotowanie rozprawy doktorskiej jest bardzo staranne i zasługuje na wyróżnienie.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Endometrioza jest chorobą polegającą na występowaniu komórek błony śluzowej macicy – endometrium poza jamą macicy.

Jest to choroba przewlekła, zapalana, do tej pory nieuleczalna trwająca przez całe życie dotkniętej ją kobiety. Przyczyna tej choroby nie jest znana. Najczęściej uznaje się, że wsteczna menstruacja i przedostawania się komórek błony śluzowej macicy przez jajowody do jamy otrzewnowej umożliwia ich zasiedlanie i rozrost. Charakterystyczne i powtarzające się miejsca lokalizacji ognisk w jamie otrzewnowej wynikają z możliwości i kierunku przemieszczania się płynu otrzewnowego w jamie otrzewnowej. Kontrargumentem dla tej teorii jest fakt, że wsteczna menstruacja występuje u bardzo wielu kobiet a endometrioza dotyczy 10% populacji kobiet. Dlatego muszą istnieć inne czynniki predysponujące i decydujące o ektopowym zasiedlaniu narządów przez komórki endometrium. Wśród nich wyróżnia się predyspozycje genetyczne, warunki towarzyszące ontogenezie komórek macicy w trakcie życia płodowego i po urodzeniu dziewczynki, czynniki immunologiczne, hormonalne i środowiskowe ( w tym dysbioza w przewodzie pokarmowym). Dodatkowo jest to choroba diagnostycznie trudna. Ostateczna diagnoza jest podejmowana na podstawie wyników badań ultrasonograficznych i TK a także oceny histologicznej tkanek pobranych w przebiegu zabiegów laparoskopii.

Dlatego wiele ośrodków naukowych podejmuje wysiłki, które mogłyby wspomóc diagnostykę i prognozowanie endometriozy w oparciu o metody nieinwazyjne.

Badania Pani mgr Wiesławy Sołkiewicz wpisują się w ten nurt. Celem pracy było zbadanie czy u kobiet z zaawansowaną endometriozą III i IV stopnia wg klasyfikacji ASRM, profil i stopień glikozylacji surowiczej immunoglobuliny G różnią się od kobiet zdrowych i kobiet z innymi łagodnymi schorzeniami ginekologicznymi i czy glikozylacja surowiczych IgG może być diagnostycznym markerem endometriozy.

Uzasadnieniem podjęcia badań w tym kierunku było między innymi założenie, że zróżnicowanie stopnia i profilu glikozylacji przeciwciał jest czynnikiem wpływającym na funkcje efektorowe przeciwciał i tym samym może zmieniać ich aktywność i wpływ na immunologiczny nadzór nad rozwojem ognisk endometriotycznych. Zróżnicowanie stopnia glikozylacji przeciwciał u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, w przebiegu chorób zakaźnych i nowotworowych w porównaniu do populacji ludzi zdrowych jest silną przesłanką uzasadniającą wykonanie tych badań.

W mojej ocenie najważniejszym osiągnięciem tej pracy jest wskazanie, że w kompartmentie obwodowym we krwi krążącej stopień i profil glikozylacji IgG u kobiet



**INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ**  
**im. Ludwika Hirsztfelda**  
**POLSKIEJ AKADEMII NAUK**  
**LABORATORIUM IMMUNOLOGII ROZRODU**  
**ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław**  
**tel. (+48) 337 11 72 wew. 358**

z endometriozą różni się od kobiet zdrowych. Może to mieć istotne znaczenie w kontekście lepszego rozumienia barku efektywnej kontroli immunologicznej nad rozwojem endometrium ektopowego w zaawansowanych stadiach endometriozy. Zmiana stopnia i profilu glikozylacji może bowiem być skutkiem przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącego chorobie, który może wpływać na zmianę aktywności szeregu enzymów biorących udział w glikozylacji przeciwciał w plazmocytach zasiedlających obwodowe narządy limfatyczne. Może także wskazywać na predyspozycje kobiet z określonym wzorem i stopniem glikozylacji do wystąpienia endometriozy wskutek genetycznych uwarunkowań aktywności takich enzymów. Dlatego wyniki osiągnięte w tej pracy otwierają perspektywę dalszych badań w kierunku genetycznych i immunologicznych uwarunkowań tego zróżnicowania.

Do najciekawszych szczegółowych wyników badań należą w mojej ocenie wyniki wskazujące na odmienny sposób galaktozylacji i sialilacji a także fukozytacji N-glikanów u kobiet zdrowych w porównaniu z pacjentkami zdrowymi, co może sugerować zróżnicowane oddziaływanie IgG z receptorami IgR komórek biorących udział w reakcjach cytotoksycznych i w aktywacji dopełniacza.

Na uwagę zasługuje zwiększona ekspresja fukozy antenowej u kobiet chorych w grupie kobiet z endometriozą i w grupie kobiet z łagodnymi schorzeniami ginekologicznym co może sugerować zmniejszoną aktywność przeciwciał w indukcji cytotoksyczności w ogniskach endometriotycznych. Podjęcie unikatowych badań nad O-glikozylacją potwierdziło obecność O-glikanów IgG i wskazało na zróżnicowanie ich występowania w badanych grupach. W tym jednak przypadku różnice były widoczne głównie w preparatach izolowanych IgG co wskazuje na ograniczenie dostępności lektyn i sugeruje włączenie innych technik monitorowania stopnia glikozylacji.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiony cykl trzech publikacji jest spójnym tematycznie, metodycznie i logicznie uporządkowanym przedstawieniem konsekwentnie prowadzonych badań nad glikozylacją surowiczych immunoglobulin u kobiet z endometriozą. W wyniku przeprowadzonych prac wyłania się kompleksowy obraz glikozylacji surowiczych IgG charakterystyczny dla zaawansowanych stadiów endometriozy

Praca wnosi nową wiedzę wskazującą potencjalne znaczenie procesów N- i O-glikozylacji immunoglobulin w patogenezie endometriozy i przede wszystkim możliwe wykorzystanie uzyskanych wyników w diagnostyce tego schorzenia.

Wyrazem dużego doświadczenia naukowego na tym etapie kariery naukowej doktorantki jest świetnie napisane omówienie i streszczenie pracy- starannym językiem w sposób logiczny i jasno wskazujący osiągnięcia cyklu prac. Na uwagę i docenienie zasługuje dotychczasowy ponadprzeciętny dorobek naukowy doktorantki.



**INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ**  
**im. Ludwika Hirsztfelda**  
**POLSKIEJ AKADEMII NAUK**  
**LABORATORIUM IMMUNOLOGII ROZRODU**  
**ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław**  
**tel. (+48) 337 11 72 wew. 358**

### 3. Uwagi końcowe

Opublikowane wyniki badań skłaniają jednak do kilku pytań i uwag, które pozwolę sobie przedstawić poniżej:

- glikozylacja jest procesem, który jest bardzo osobniczo zróżnicowany. Stopień glikozylacji białek zależy od czynników genetycznych ale również od wieku, metabolizmu (dostępność cukrów), stylu życia (np. palenie papierosów), szczepień i innych. Dlatego w mojej ocenie podziałowi pacjentek na grupy badawcze w oparciu o diagnozę kliniczną powinien towarzyszyć pogłębiony wywiad uwzględniający czynniki wskazane powyżej a także obecność współistniejących chorób autoimmunologicznych. Również brakuje informacji o fazie cyklu jajnikowego, w której pobierany był materiał. Chociaż praca Juric i wsp. z roku 2023 wskazuje na brak wpływu cyklu menstruacyjnego na stopień N-glikozylacji nie jest wiadomo, czy faza cyklu może wpływać na procesy O-glikozylacji. Dodatkowo nie jest wiadomym w jaki sposób i czy w ogóle fakt przeprowadzenia zabiegu u pacjentek w grupie E i NE mógł mieć wpływ na glikozylację białek i interpretację wyników, ponieważ w pacjentki z grupy kontrolnej nie były poddane zabiegowi chirurgicznemu a krew u pacjentek z grup doświadczalnych była pobierana jeden dzień po zabiegu. Te czynniki mogły bowiem wpływać na rozkład uzyskanych wyników i na istotność statystyczną szczególnie biorąc pod uwagę niezbyt liczne grupy badawcze

- chociaż w słabych stronach pracy został wskazany brak pacjentek we wczesnych stadiach endometriozy wydaje się jednak, że w przyszłych badaniach uwzględnienie tej grupy jest konieczne. Potwierdzenie lub wykluczenie zmian w profilu glikozylacji we wczesnych etapach choroby może wskazać na ile marker ten może mieć charakter prognostyczny a na ile obserwowane zmiany są wynikiem chronicznego stanu zapalnego

- czy w opinii doktorantki pomocna mogłaby być przeprowadzona analiza glikozylacji przy uwzględnieniu izotypów i/lub swoistości przeciwciał klasy IgG przede wszystkim u pacjentek z endometriozą

- czy możliwe byłoby przeprowadzenie analiz z wykorzystaniem tylko fragmentów Fc badanych przeciwciał?

Zawarte powyżej uwagi i pytania nie umniejszają wartości merytorycznej pracy. Mam nadzieję, że wyjaśnienie ich przez autorkę będzie dla Niej pomocą w dalszym planowaniu badań i rozwoju kariery naukowej.



**INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ**  
**im. Ludwika Hirszfelda**  
**POLSKIEJ AKADEMII NAUK**  
**LABORATORIUM IMMUNOLOGII ROZRODU**  
**ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław**  
**tel. (+48) 337 11 72 wew. 358**

4. Podsumowanie

Stwierdzam, że rozprawa doktorska **mgr biologii Katarzyny Wiesławy Solkiewicz 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 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U.2018 poz.1668) i zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Pani mgr Katarzyna Wiesławy Solkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego .  
Jednocześnie zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. Anna Chelmońska-Soyta