



Kraków, 30. 07. 2024

Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków

Prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów
Zastępca Przewodniczącego
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Ul. Mikulicza – Radeckiego 5
50-345 Wrocław

Szanowna Pani Przewodnicząca, Szanowna Pani Profesor,

W załączeniu przesyłam recenzję pracy doktorskiej Pani lek. med. Katarzyny Paczkowskiej pt. „Markery zaburzeń metabolicznych w zespole policystycznych jajników”.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani lek. med. Katarzyny Paczkowskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.).

Zwracam się więc do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Paczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje także o wyróżnienie Jej rozprawy jako bardzo wartościowej w aspektach poznawczym i naukowym.

A. Bałdys-Waligórska

vide:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

13-08-2024

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07 -08- 2024
L. dz. RN-BM/	M22

Kraków, 27. 07. 2024

Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego1
30-705 Kraków

Vidi
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
A Halon
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

13 -08- 2024

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Katarzyny Paczkowskiej

Markery zaburzeń metabolicznych w zespole policystycznych jajników

(Markers of metabolic disturbances
in polycystic ovary syndrome)

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Jacek Daroszewski

Recenzji dokonano w oparciu o następujące dokumenty: wniosek przewodni z dnia 03.06.2024 r.; Curriculum Vitae Autorki w języku angielskim, wykaz osiągnięć naukowej Doktorantki (spis publikacji, udział w grantach, nagrody, spis prac prezentowanych przez Doktorantkę na konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych), opinia Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Nr KB – 566/2020 oraz oświadczenia współautorów o ich indywidualnym wkładzie w publikacje wskazane jako części pracy doktorskiej Autorki.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Katarzyny Paczkowskiej została przedstawiona do recenzji jako oprawiony 62. stronicowy maszynopis w języku angielskim zawierający stronę tytułową i podziękowania (w języku polskim), spis treści, tytuły trzech publikacji z których składa się praca doktorska - wraz z ich oceną bibliometryczną, wykaz skrótów stosowanych w pracy, streszczenia w języku polskim i angielskim, podsumowanie - stanowiące skrócony opis publikacji składających się na dysertację doktorską, bibliografię zawierającą 40 pozycji, kopie (odbitki) trzech wspomnianych publikacji, życiorys Doktorantki, wykaz Jej osiągnięć naukowych, oraz opinie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i oświadczenia współautorów wspomnianych publikacji.

Treść rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Paczkowskiej stanowi cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych znajdujących się na liście Journal Citation Reports by Web of Science oraz w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN):

1. Paczkowska K, Rachoń D, Berg A, Rybka J, Kapczyńska K, Bolanowski M, Daroszewski J. *Specific Alteration of Branched-Chain Amino Acid Profile in Polycystic Ovary Syndrome*. *Biomedicines*. 2023 Jan 1;11(1):108. doi: 10.3390/biomedicines11010108 (IF: 4.7; 100 punktów MEiN);
2. Paczkowska K, Rachoń D, Berg A, Rybka J, Kapczyńska K, Bolanowski M, Daroszewski J. *Alteration of Branched-Chain and Aromatic Amino Acid Profile as a Novel Approach in Studying Polycystic Ovary Syndrome Pathogenesis*. *Nutrients*. 2023 Sep 26;15(19):4153. doi: 10.3390/nu15194153 (IF: 5.9; 140 punktów MEiN);
3. Paczkowska K, Sobczuk J, Zawadzka K, Jędrzejuk D, Zembska A, Konieczny J, Kaszubkiewicz-Wardęga D, Bolanowski M, Daroszewski J. *Circulating levels of irisin and meteorin-like protein in PCOS and their correlation with metabolic parameters*. [Ahead of print in *Endokrynologia Polska*; doi: 10.5603/ep.99111] (IF: 2.1; 70 punktów MEiN).

Całkowity Impact Factor (IF) w/w publikacji wynosi 12.7.

Całkowita liczba punktów w/w publikacji wg punktacji (MEiN) wynosi 310.

Cykl powyższych prac podejmuje tematykę zaburzeń metabolicznych w zespole policystycznych jajników (PCOS), skupiając się na nieprawidłowościach funkcjonowania wydzielniczego tkanki mięśniowej oraz wczesnych markerach zaburzeń metabolicznych. W pierwszej oraz drugiej publikacji zostały omówione wyniki projektu naukowego przeprowadzonego we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku - badanie dotyczyło zaburzeń w profilu aminokwasowym pacjentek ze zdiagnozowanym zespołem policystycznych jajników oraz wpływu czynników antropometrycznych, biochemicznych i hormonalnych na obserwowane zmiany w stężeniach aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) oraz aromatycznych (AAA).

W trzeciej publikacji przedstawiono wyniki badania dotyczące oceny stężenia miokina: iryzyny oraz białka podobnego do meteoryny (Metrn1) w grupie pacjentek z zespołem policystycznych jajników oraz zależności między stężeniami tych cząsteczek a nasileniem zaburzeń metabolicznych.

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest złożonym i wielopostaciowym zaburzeniem endokrynologicznym rozpoznawanym u około 6-20% kobiet w wieku reprodukcyjnym, w zależności przyjętych kryteriów. Najczęściej w badaniach klinicznych stosowane są kryteria przyjęte w Rotterdamie w roku 2003 (*Fertil.Steril.2004;81:19–25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004*). W roku 2006 Androgen Excess Society (AES) uznało zasadnicze znaczenie hiperandrogenizmu w diagnostyce PCOS, uznając również ważność charakterystycznych zmian w morfologii jajnika w diagnostyce tego zespołu. Ostatecznie według zaleceń AES rozpoznanie PCOS oparte jest na obecności hirsutyizmu, i/lub biochemicznego hiperandrogenizmu, ale także/albo oligo-anowulacji i/lub policystycznej morfologii jajników (*J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;91:4237–4245. doi: 10.1210/jc.2006-0178..*)

Najczęściej nie są to jedyne objawy zespołu: PCOS związane jest również ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych takich jak insulinooporność, cukrzyca typu 2., otyłość centralna, choroby układu sercowo-naczyniowego, a także większe ryzyko wystąpienia chorób psychicznych.

Patogeneza PCOS pozostaje niejasna, a zrozumienie mechanizmu łączącego PCOS i choroby metaboliczne wymaga dalszych badań.

Istotną rolę w rozwoju tego zespołu przypisuje się insulinooporności – wysokie stężenie insuliny zwiększa wydzielanie androgenów jajnikowych i obniża stężenie SHBG, a nadmiar androgenów zmniejsza insulino-wrażliwość mięśni szkieletowych i zwiększa gromadzenie tkanki tłuszczowej wisceralnej u kobiet z zespołem PCO.

Brak pojedynczego testu diagnozującego PCOS, pomimo poznania około 30 genów związanych z rozwojem tego zespołu. Patogeneza tej choroby jest złożona, wieloczynnikowa, co powoduje duże zróżnicowanie obrazu klinicznego. Diagnoza PCOS polega na identyfikacji charakterystycznych cech i wykluczeniu innych chorób powodujących zaburzenia owulacji i hiperandrogenizm.

Wybór tematu pracy doktorskiej uważam za bardzo interesujący zarówno w sensie poznawczym jak i praktycznym.

Założenia pracy

Zmiany w profilu aminokwasów (AA) zostały zaproponowane jako wczesne sygnały zaburzeń metabolicznych. Z licznych opublikowanych badań wynika, że kobiety z PCOS rozwijają zaburzenia metaboliczne w stosunkowo młodym wieku, co sugeruje, że tę grupę chorych można by wykorzystać jako model do badania rozwoju otyłości czy cukrzycy typu 2. Wydaje się, że w utrzymaniu homeostazy metabolicznej biorą również udział niedawno odkryte miokiny, iryzyna oraz białko podobne do meteoryny (Metrnl), wydzielane przez włókna mięśniowe, które są, być może, odpowiedzialne za insulino-wrażliwość i termogenezę w zespole PCO.

Cel rozprawy doktorskiej

Celem pracy była ocena zmian stężenia aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) i aminokwasów aromatycznych (AAA) i możliwości ich powiązania ze zmianami biochemicznymi, antropometrycznymi i hormonalnymi obserwowanymi w PCOS, oraz ocena funkcji wydzielniczej tkanki mięśniowej i jej rola w patogenezie zaburzeń metabolicznych w zespole PCO.

Wyznaczone przez Doktorantkę **cele szczegółowe** obejmują:

1. Ocenę stężenia BCAA i AAA jako czynnika różnicującego pacjentki z PCOS i pacjentki z grupy kontrolnej wybranej z populacji ogólnej oraz pacjentki subpopulacji kobiet z otyłością, kobiet z otyłością brzuszną oraz insulinoopornością.
2. Określenie wpływu parametrów metabolicznych i hiperandrogenemii na profil aminokwasów.
3. Ocenę stężenia w surowicy krwi dwóch miokin: iryzyny i białka podobnego do meteoryny w grupie kobiet z zespołem PCO.
4. Ustalenie związku pomiędzy parametrami antropometrycznymi, metabolicznymi i hormonalnymi a stężeniami iryzyny i Metrnl w surowicy krwi.
5. Ocenę wartości BCAA, AAA, iryzyny i Metrnl jako wczesnych markerów zaburzeń metabolicznych.

Uważam, że założenia pracy uzasadniają podjęcie tych badań, zaś cele szczegółowe pracy zostały przez Doktorantkę właściwie sformułowane.

Material i metoda

W swoim „Omówieniu dysertacji” Doktorantka łączy Publikacje 1. i 2. ponieważ obie prace przedstawiają wyniki projektu naukowego przeprowadzonego we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku. W badaniu udział wzięło 208 kobiet z zespołem PCO zdiagnozowanych według kryteriów przyjętych w Rotterdamie (2003 r.) oraz grupa kontrolna 118 zdrowych kobiet. Badanie dotyczyło zaburzeń profilu aminokwasów oraz wpływu czynników antropometrycznych, biochemicznych i hormonalnych na obserwowane zmiany w stężeniach aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) oraz aromatycznych (AAA).

W publikacji trzeciej przedstawiono wyniki badania dotyczące oceny stężenia miokin: iryzyny i białka podobnego do meteoryny (Metrnl) oraz zależności między stężeniami tych cząsteczek a nasileniem zaburzeń metabolicznych w grupie 31. kobiet z rozpoznanym zespołem PCO oraz u 18. kobiet zdrowych.

We wszystkich trzech publikacjach zwraca uwagę staranny dobór uczestniczek badania i jasno określone kryteria włączenia i wyłączenia.

Badania antropometryczne, biochemiczne i hormonalne przeprowadzono stosując standardowe techniki oraz metody dostępne komercyjnie. Profil aminokwasów oceniono przy pomocy chromatografii gazowo-cieczowej i tandemowej spektrometrii masowej.

Omówienie wyników

Publikacja 1.

Specific Alteration of Branched-Chain Amino Acid Profile in Polycystic Ovary Syndrome

W porównaniu do grupy kontrolnej, u kobiet z zespołem PCO stwierdzono wyższe stężenie wszystkich badanych aminokwasów oraz aminokwasów rozgałęzionych, BCAA.

Stwierdzono także istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem BCAA a BMI, HOMA-IR, obwodem pasa i stężeniem testosteronu.

W grupie kobiet z otyłością brzuszną, u kobiet z zespołem PCO stwierdzono wyższe stężenie BCAA w porównaniu do kobiet zdrowych z grupy kontrolnej.

W grupie kobiet z PCOS, hiperandrogenemii towarzyszyło wyższe stężenie leucyny, izoleucyny i wyższe stężenie całkowite BCAA.

Publikacja 2.

Alteration of Branched-Chain and Aromatic Amino Acid Profile as a Novel Approach in Studying Polycystic Ovary Syndrome Pathogenesis.

U kobiet z PCOS, w odróżnieniu od kobiet zdrowych z grupy kontrolnej, występowało istotnie wyższe stężenie aminokwasów aromatycznych: fenyloalaniny, tyrozyny i tryptofanu. W populacji kobiet z zespołem PCO, u pacjentek z podgrupy MUO (metabolically unhealthy obesity), w porównaniu do MHO (metabolically healthy obesity), stwierdzono istotnie wyższe wartości LAP oraz wyższe stężenia leucyny i izoleucyny. Natomiast nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy średnimi wartościami BMI, stężenia glukozy na czczo oraz HOMA-IR pomiędzy tymi podgrupami.

Publikacja 3.

Circulating levels of irisin and meteorin-like proteinin PCOS and their correlation with metabolic parameters.

Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy grupą badanych kobiet z zespołem PCO w porównaniu do grupy kontrolnej w zakresie wieku, BMI, WHR, stężenie glukozy na czczo, stężenia cholesterolu i TG, SHBG, testosteronu i androstendionu, HOMA-IR, oraz składu masy ciała.

Podobnie nie stwierdzono różnicy znamiennej statystycznie stężenia białka podobnego do meteoryny (Metrl) i iryzyny pomiędzy kobietami z PCOS i kobietami zdrowymi.

Stężenie iryzyny korelowało negatywnie z wartościami BMI, masą tłuszczową ciała, stężeniem glukozy i insuliny na czczo. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem Metrl a parametrami metabolicznymi.

Stężenie iryzyny nie korelowało z hiperandrogenemią, w przeciwieństwie do Metrl, której stężenie słabo korelowało ze stężeniem androstendionu.

Wnioski

Na podstawie analizy statystycznej uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1. PCOS jest złożonym zaburzeniem endokrynnym, ze zróżnicowanym obrazem nieprawidłowości metabolicznych, w tym również zmian w profilu aminokwasów BCAA i AAA.
2. Zmiany w profilu aminokwasów u kobiet z PCOS wiążą się ze stwierdzanymi zaburzeniami metabolicznymi, ale prawdopodobnie nie są wyłącznie przez nie spowodowane.
3. Rozwój zespołu PCO jest związany z insulinoopornością, ale prawdopodobnie zależy też od innych cząsteczek regulatorowych związanych z utrzymaniem homeostazy glukozy jak np. „oporność na leucynę”
4. Hiperandrogenemia, podstawowa cecha PCOS, ma wpływ na różne parametry metaboliczne w tym również na profil aminokwasów.

5. Dysfunkcyjny metabolizm tryptofanu dostarcza dodatkowego argumentu do innego rozumienia patogenezy PCOS – co wymaga dalszych badań.
6. Badanie roli miokina w zaburzeniach metabolicznych i PCOS jest obiecujące, ale niejednoznaczne wyniki opublikowanych badań ograniczają ich kliniczne zastosowanie.
7. Chociaż iryzyna i białko podobne do meteoryny mają podobne funkcje fizjologiczne, to wyniki badań Doktorantki sugerują inny mechanizm działania tych cząsteczek w fizjologicznej adaptacji do choroby metabolicznej.

Ocena pracy doktorskiej lek. med. Katarzyny Paczkowskiej

Trzy publikacje oceniane w pracy doktorskiej lek. med. Katarzyny Paczkowskiej zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych o profilu medycznym z wysokim IF (Łączny IF=12,7; punktacja MNiSW 310). Zostały więc już pozytywnie ocenione przez międzynarodowe grono naukowców/lekarzy zajmujących się leczeniem pacjentek z zaburzeniami metabolicznymi i PCOS. W mojej ogólnej ocenie tego osiągnięcia pragnę zwrócić szczególną uwagę na nowatorski charakter uzyskanych wyników i ich potencjalne wykorzystanie w praktyce klinicznej – zmiany w profilu aminokwasów mogą posłużyć jako biomarker wczesnych zaburzeń metabolicznych u pacjentek z PCOS.

W Publikacji 3 po raz pierwszy opublikowano porównanie stężenia iryzyny i Metrnl w populacji kobiet z PCOS, nie wykazano korelacji, ale badanie przeprowadzono w małej grupie badanych. Badanie powinno być kontynuowane.

Wysoko oceniam krytyczny stosunek Doktorantki do opublikowanych wyników. Jak słusznie zauważa, badane pacjentki nie stosują identycznej standardowej diety i dlatego trudno jest ocenić wpływ diety na stężenie obecnych w krążeniu BCAA i AAA.

Pozostaje do wyjaśnienia (i wymaga kontynuowania niniejszych badań) pytanie czy zmiana profilu BACC i AAA stanowi część patogenezy, czy jest konsekwencją zmienionego metabolizmu.

W Publikacji 2. Zwraca uwagę mała liczebność podgrup MHO i MUO, a w Publikacji 3. obie grupy badana i kontrolna są nieliczne, co może wpływać na wyniki badania statystycznego.

Z obowiązku recenzenta chciałam zwrócić uwagę na niewłaściwą numerację ostatniej pozycji bibliografii załączonej do „Dissertation Summary”, powinno być 40. W opracowanym przedstawnym do recenzji dokumencie brakuje systematycznej numeracji stron: strony opinii Komisji Bioetycznej oraz oświadczeń współautorów nie są ponumerowane.

Publikacja 3. stanowiąca część opracowanej dysertacji doktorskiej jest załączona w formie „szcztoki” redakcyjnej wymagającej korekty autorskiej.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani lek. med. Katarzyny Paczkowskiej w postaci cyklu trzech publikacji, w których jest pierwszym autorem, a także przedstawione przez Doktorantkę w swojej rozprawie omówienie tych publikacji, potwierdzają bardzo dobrą znajomość tematu, opanowanie przez Autorkę warsztatu naukowego i umiejętność wykorzystania nowoczesnych metod badawczych, umożliwiających realizację celów, które założyła. Uwagi redakcyjne zawarte w niniejszej recenzji nie umniejszają mojej wysokiej oceny wartości tej rozprawy.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani lek. med. Katarzyny Paczkowskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.).

Zwracam się więc do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Paczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje także o wyróżnienie Jej rozprawy jako bardzo wartościowej w aspektach poznawczym i naukowym.

Agata Baldys -Waligórska

M. Wodzyły