



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

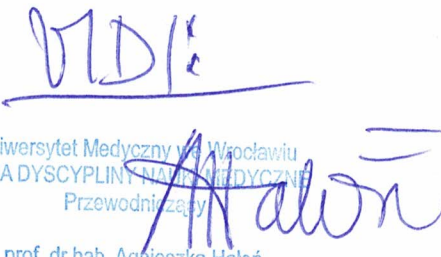
KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (61) 869 13 30
fax (61) 869 16 82
endosk2@ump.edu.pl

Poznań, dnia 12 lipca 2024 r.


Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUK MEDYCZNYCH
Przewodniczący
prof. dr hab. Agnieszka Halon

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	18-07-2024
L. dz. RN-BM/	1072

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Paczkowskiej

„Markery zaburzeń metabolicznych w zespole policystycznych jajników”

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest chorobą zróżnicowaną pod względem objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych, to jedno z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych występujących u kobiet w okresie reprodukcyjnym. Choroba zbyt późno rozpoznana, bądź nieefektywnie leczona, prowadzi do poważnych zaburzeń reprodukcyjnych, metabolicznych, dermatologicznych, kosmetycznych a nawet psychologicznych oraz do wielu dysfunkcji hormonalnych. W zależności od kryteriów diagnostycznych częstość występowania wynosi od 5 do 20%. Zespołowi PCO najczęściej towarzyszą inne schorzenia takie jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca typu II, choroby sercowo-naczyniowe.

Konsekwencje kliniczne wynikające z zaburzeń metabolicznych w przebiegu PCOS mogą być bardzo poważne w konsekwencji indukcji innych schorzeń ogólnoustrojowych. Ważnym, choć często pomijanym elementem schorzenia jest pogorszenie, jakości życia pacjentek. Poszukiwanie markerów zaburzeń metabolicznych pozwalających na szybkie wdrożenie właściwego postępowania i ograniczenie niekorzystnych dla zdrowia i życia konsekwencji to właściwa droga ukierunkowana na personalizację naszego postępowania.

Z tych względów wybór tematu uważam za właściwy zarówno z poznawczego, jak i praktycznego punktu widzenia, zwłaszcza dla lekarza naukowca. Przedstawiona mi do oceny

rozprawa doktorska lek. med. Katarzyny Paczkowskiej jest pracą idealnie wpisującą się w to trudne i istotne klinicznie zagadnienie.

Zaproponowany temat, założone cele badawcze i zastosowane metody potwierdzają opanowanie przez Autorkę warsztatu naukowego oraz kontynuację doświadczeń Promotora i jednostki w której rozprawa została przeprowadzona. Wybór grupy pacjentek oraz metod badawczych należy uznać za właściwy i umożliwiający osiągnięcie przez Autorkę oczekiwanych wyników.

Na przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe składają się trzy prace oryginalne opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania IF. Omówienie osiągnięcia zawiera 65 stron maszynopisu, 4 czytelne tabele umieszczone w tekście oraz podane po omówieniu 40 pozycji piśmiennictwa angielskojęzycznego, cytowane w tekście. Praca została podzielona na 11 rozdziałów z właściwą proporcją części opisowej do badawczej. Zasadniczą część omówienia poprzedzają: strona tytułowa, podziękowania, spis treści, wykaz publikacji składających się na osiągnięcie naukowe, wykaz użytych skrótów, oraz załączone streszczenia w języku angielskim i polskim. Z kolei po omówieniu dołączono załączniki zawierające: 3 publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe, CV Kandydatki, dorobek naukowy Kandydatki oraz załączniki zawierające opinię komisji bioetycznej oraz oświadczenia autorów prac. Całość omówienia napisana jest poprawnym językiem angielskim. W treściwym wprowadzeniu obejmującym 3 strony, Autorka omówiła rozpoznanie, przyczyny oraz typowe objawy zarówno wynikające z obserwowanych typowych zmian somatycznych jak i charakterystycznych objawów zaburzeń metabolicznych typowych dla PCOS. Opisuje konsekwencje kliniczne oraz współistnienie innych schorzeń w przebiegu zespołu. W kolejnej części Autorka omawia profil aminokwasów akcentując różnice pomiędzy aminokwasami rozgałęzionymi (BCAA) a aromatycznymi (AAA). Wskazuje na liczne doniesienia naukowe dokumentujące zmianę krążących BCAA i AAA w zaburzeniach metabolicznych. W ostatniej części wprowadzenia Doktorantka koncentruje się na roli wewnątrzwydzielniczej tkanki mięśniowej oraz opisuje rolę Irisiny i peptydu podobnego do meteoryny (Metrnl) w procesach metabolicznych ustroju. Ostatecznie Autorka po przedstawieniu ogólnych wiadomości o zakresie zainteresowań badawczych podaje główny cel pracy, którym była: „Ocena funkcji wydzielniczej tkanki mięśniowej i poznanie jej funkcji w patogenezie zaburzeń metabolicznych w zespole policystycznych jajników”, a następnie precyzuje cele szczegółowe:

2.1 Ocena zmian w stężeniach aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) oraz aromatycznych (AAA) jako czynnika różnicującego pomiędzy pacjentkami z PCOS a grupą kontrolną w

populacji ogólnej i subpopulacji kobiet z otyłością, otyłością brzuszną lub insulinoopornością

2.2 Ocena stężeń krążących dwóch miokina: irisiny i meteorynopodobnej białka w grupie kobiet z PCOS.

2.3 Określenie wpływu parametrów metabolicznych i hiperandrogenemii na profil aminokwasowy.

2.4 Specyfikacja powiązań antropometrycznych, metabolicznych i hormonalnych parametry i stężenia krążącej Irisiny i Metrnl.

2.5 Ocena BCAA, AAA, Irisin i Metrnl jako wczesnych markerów zaburzeń metabolicznych.

Szczegółowe cele doktoratu wynikają z poszczególnych prac stanowiących osiągnięcie naukowe o łącznym współczynniku oddziaływania IF 12,7 i punktacji MNiSW 310:

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; MEiN score: 100

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; MEiN score: 140

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*.

Endokrynologia Polska; 2024;75(2):199-206. doi: 10.5603/ep.99111

IF: 2.1; MEiN score: 70

Cele pracy zostały precyzyjnie dobrane, są zrozumiałe i uzasadniają podjęcie badań.

W kolejnym rozdziale „Metodologia” Doktorantka opisuje kryteria doboru grupy pacjentek objętych badaniem w poszczególnych etapach pracy oraz zastosowane metody: oznaczeń hormonalnych, badania ekspresji aminokwasów, a także zastosowane pomiary antropometryczne.

Profile in Polycystic Ovary Syndrome oraz *Alteration of Branched-Chain and Aromatic Amino Acid Profile as a Novel Approach in Studying Polycystic Ovary Syndrome Pathogenesis* przedstawia w tym samym omówieniu. Kobiety z PCOS w odróżnieniu od osób zdrowych prezentowały istotne zwiększenie stężenie aminokwasów rozgałęzionych i aromatycznych. Z kolei w grupie kobiet z insulinoopornością lub otyłością brzuszną, zaobserwowano istotne różnice w poziomie większości analizowanych aminokwasów, z wyjątkiem fenyloalaniny. W populacji pacjentek z PCOS i z insulinoopornością stwierdzono wyższe stężenia prawie wszystkich analizowanych aminokwasów, z wyjątkiem tryptofanu. Wyniki oznaczeń irisiny i meteorin-like (meternl) przedstawione w pracy *Circulating levels of irisin and meteorin-like protein in PCOS and their correlation with metabolic parameters* Doktorantka prezentuje w odrębnym akapicie. Stężenia Metrnl i Irisiny nie różniły się istotnie pomiędzy kobietami z PCOS i grupą kontrolną. Poziom Irisiny nie był powiązany z hiperandrogenemią. Stwierdzono korelację pomiędzy poziomem Metrnl i androstendionem. W porównaniu z grupą kobiet z nadwagą i otyłością poziom Irisiny był istotnie wyższy u osób o prawidłowej masie ciała, natomiast stężenie Metrnl było podobne w obu grupach. Wykazano także ujemną korelację pomiędzy poziomem Irisiny, a glikemią na czczo, HOMA-IR i tłuszczową masą ciała. Wszystkie wyniki Autorka przedstawiła w formie czytelnych tabel. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka formułuje wnioski:

1. PCOS jest złożonym schorzeniem z różnymi powikłaniami metabolicznymi, m.in. z zaburzeniami profilu aminokwasowego.
2. Zmiany w profilu aminokwasowym u kobiet z PCOS są powiązane z zaburzeniami metabolicznymi, jednakże nie jest to całkowicie przez nich wywołane.
3. Podejrzewa się, że PCOS ma związek nie tylko z insulinoopornością, ale także z nieprawidłowym funkcjonowaniem innych cząsteczek regulatorowych zaangażowanych w utrzymanie homeostazy glukozy w tym „oporność na leucynę”.
4. Hiperandrogenemia, będąca integralną cechą PCOS, ma wpływ na różne parametry metaboliczne, w tym profil aminokwasowy.
5. Zaburzenia metabolizmu tryptofanu wprowadzają dodatkową wiedzę w obszarze patogenezy zespołu policystycznych jajników jednakże wymaga to dalszych badań.
6. Badania nad rolą miokina w zaburzeniach metabolicznych i PCOS są obiecującym modelem badawczym; jednakże niejednoznaczne wyniki różnych badań ograniczają ich zastosowanie kliniczne.

7. Choć wydaje się, że Irisina i białko podobne do meteoryny mają podobne funkcje fizjologiczne, wyniki niniejszego badania sugerują indywidualne mechanizmy działania tych cząsteczek w fizjologicznej adaptacji do choroby metabolicznej.

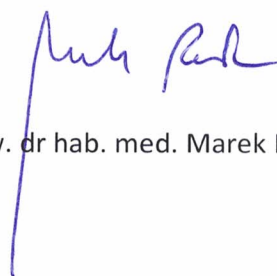
Wnioski skonstruowane przez Autorkę są zwięzłe, odpowiadają celom pracy i są uprawnione po uzyskaniu własnych wyników badań.

Z obowiązku recenzenta pragnę jedynie stwierdzić, że ze względu na znaczenie omawianego problemu przez Doktorantkę analiza własnych wyników winna być skonfrontowana z badaniami innych autorów. Ponadto pozycja 40. W bibliografii ostatnia cytowana praca ma błędnie przypisany numer 40.1.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana i wykonana przy użyciu sprawdzonych przez Autorkę technik badawczych. Drobną i mało istotną uwagę recenzenta nie umniejsza wartości tej pracy.

Z wyżej wskazanych względów stwierdzam, że przesłana mi do oceny **"Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1668 z późn. zm.)"**.

Mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Katarzyny Paczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego z jednoczesnym wnioskiem o wyróżnienie pracy, co uzasadniłem powyżej.



Prof. zw. dr hab. med. Marek Ruchała