

Warszawa, 23.10.2019r.

Prof. dr hab. Włodzimierz Baranowski  
I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

### OCENA

Cyklu prac na temat **„Wybrane aspekty genetyczne, metaboliczne i środowiskowe w zespole policystycznych jajników”** oraz pozostałego dorobku naukowego dr n. med. Diany Jędrzejuk

Dr n. med. Diana Jędrzejuk dyplom lekarza otrzymała w 1991 roku na Wydziale Lekarskim ówczesnej Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) we Wrocławiu. Habilitantka jest czynnym lekarzem klinicystą i posiada dwie specjalizacje: z zakresu interny (II stopień 1997) i medycyny nuklearnej (2001). Droga zawodowa Habilitantki od roku 1997 do roku 2017 była nierozzerwalnie związana z SPSK nr 1 we Wrocławiu, a od 1 grudnia 2017 roku dr Diana Jędrzejuk jest pracownikiem Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Po odbyciu studiów doktoranckich (1992-1996) w Katedrze i Klinice Endokrynologii AM we Wrocławiu, Habilitantka w 1997 roku uzyskała pierwszy stopień naukowy doktora nauk medycznych, na podstawie rozprawy „Czy fluorkowanie wody pitnej ma wpływ na gęstość i markery przebudowy kości?” której promotorem był obecny opiekun naukowy prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz.

Prezentowany poniżej cykl prac stanowiących podstawę uznania dorobku naukowego na stopień naukowy doktora habilitacyjnego w zakresie medycyny zawiera 7 pozycji, z których 5 stanowią oryginalne prace naukowe, a dwa artykuły są prezentacją naukową stanowiska ekspertów.

1. **Diana Jędrzejuk**, Łukasz Łączmański, Justyna Kuliczowska, Agnieszka Lenarcik, Anna Trzmiel-Bira, Lidia Hirnle, Urszula Dorobisz, Andrzej Milewicz, Felicja Lwow, A. Urbanowych, Natalia Słoka: Selected CNR1 polymorphisms and hyperandrogenemia as well as fat mass and fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2015, 31, 36-39, **IF**: 1.413
2. **Diana Jędrzejuk**, Łukasz Łączmański, Andrzej Milewicz, Justyna Kuliczowska Płaksej, Agnieszka Lenarcik-Kabza, Lidia Hirnle, Urszula Zaleska-Dorobisz, Felicja Lwow.: Classic PCOS phenotype is not associated with deficiency of endogenous vitamin D and VDR gene polymorphisms rs731236 (TaqI), rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs10735810 (FokI): a case - control study of Lower Silesian women, *Gynecol. Endocrinol.* 2015, 31, 976-979, **IF**: 1.413
3. **Diana Jędrzejuk**, Felicja Lwow, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Lidia Hirnle, Anna Trzmiel-Bira, Agnieszka Lenarcik-Kabza, Katarzyna Kolackov, Łukasz Łączmański, Andrzej Milewicz.: Association of serum glypican-4 levels with cardiovascular risk predictors in women with polycystic ovary syndrome - a pilot study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016,32, 223-226, **IF**: 1.585
4. Justyna Kuliczowska-Płaksej, Renato Pasquali, Andrzej Milewicz, Felicja Lwow, **Diana Jędrzejuk**, Marek Bolanowski.: Serum vitamin D binding protein level associated with metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *Horm. Metab. Res.* 2019, 51, 54-61, **IF**<sub>2017</sub>: 2.560
5. **Diana Jędrzejuk**, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Andrzej Milewicz, Kamila Wilczewska, Jacek Namieśnik, Aleksandra Rutkowska.: Bisphenol A levels are inversely associated with serum vitamin D-binding protein and sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2019, doi: 10.20452/pamw.4419. [Epub ahead of print], **IF**<sub>2017</sub>: 2.658.
6. Aleksandra Rutkowska, Dominik Rachoń, Andrzej Milewicz, Marek Ruchała, Marek Bolanowski, **Diana Jędrzejuk**, Tomasz Bednarczuk, Maria Górską, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Beata Kos-Kudła, Andrzej Lewiński, Wojciech Zgliczyński.: Polish Society of Endocrinology Position statement on

endocrine disrupting chemicals (EDCs) = Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego dotyczące związków endokrynnie czynnych (EDC). Endokrynol. Pol. 2015, 66, 276-285. IF: 1.112

7. Andrzej Milewicz, Marek Kudła, Robert Z. Spaczyński, Romuald Dębski, Błażej Męczekalski, Mirosław Wielgoś, Marek Ruchała, Ewa Małecka-Tendera, Beata Kos-Kudła, **Diana Jędrzejuk**, Agnieszka Zachurzok.: The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. Endokrynol. Pol. 2018, 69, 328-336. IF<sub>2017</sub>: 1.059

Z punktu widzenia recenzenta chcę podkreślić, że w wymienionym powyżej zestawieniu prac Habilitantka podjęła niezwykle istotny problem medyczny. Zespół policystycznych jajników (PCOS), mimo intensywnych badań klinicznych i badań z zakresu nauk podstawowych (biologii molekularnej i genetyki), nadal stanowi poważne zadanie badawcze (etiopatogeneza) jak i kliniczne, ponieważ nielezione kobiety z zespołem PCO wykazują istotne zaburzenia zarówno z punktu widzenia patologii cyklu płciowego i, w dalszej perspektywie czasowej, w medycynie rozrodu oraz zaburzenia metaboliczne z niezwykle poważnymi, nierzadko letalnymi konsekwencjami kardiologicznymi i onkologicznymi. Dodatkowo o wadze problemu stanowi wysoka częstość występowania PCOS – zespół ten jest najczęstszą endokrynopatią w endokrynologii ginekologicznej.

Publikacja numer jeden stanowi istotne, bo pionierskie, opracowanie problemu powiązania etiologii PCOS z układem kannabinoidowym w aspekcie polimorfizmów genu kodującego białko receptora kannabinoidowego typu 1 (CNR1). Badania oparto o pokaźną liczebnie grupę chorych (174 pts). Wykazano, że obok czynników typowych dla PCOS (wysoki BMI, indeks zawartości tkanki tłuszczowej androidalnej do tkanki tłuszczowej gynooidalnej, duży obwód talii) istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia pełnoobjawowego PCOS (hiperandrogenizm) może być nieobecność polimorfizmu GG (najczęściej występuje AA) we fragmencie restrykcyjnym rs806381 genu dla CNR1. Wyniki badań pozostałych polimorfizmów genu CNR1 u kobiet z PCOS wykazały częstsze



(w czterech z siedmiu badanych fragmentów restrykcyjnych), w relacji do grupy kontrolnej, występowanie określonych polimorfizmów, ale bez istotności statystycznej. Główne wnioski z tej pracy stanowią podstawę do udokumentowania tezy, że PCOS jest zaburzeniem wieloczynnikowym i ma związek z układem kannabinoidowym oraz że posiada również podłoże genetyczne (polimorfizmy).

Publikacja numer dwa zawiera wyniki badań możliwej zależności pomiędzy PCOS a witaminą D i jej receptorem, a więc mieszczącym się w tym samym nurcie doniesieniem naukowym na temat wieloczynnikowej etiologii PCOS, w tym uwarunkowań genetycznych. Habilitantka badała nie tylko stężenie witaminy D, ale również częstość występowania polimorfizmów genu kodującego receptor dla witaminy D. Wybrała badania polimorfizmów 4 fragmentów restrykcyjnych genu receptora witaminy D u kobiet z klasycznym fenotypem PCOS (hiperandrogenizm, brak owulacji,  $OV > 10\text{ml}$ ). Oryginalność tego badania polega na próbie powiązania etiologii PCOS z zaburzeniami transdukcji sygnału poprzez receptory jądrowe (VDR) – jest to opracowanie pionierskie w populacji polskich kobiet z PCOS, które wykazało brak związku pomiędzy polimorfizmami genu receptora dla witaminy D oraz niedoborem witaminy D w etiopatogenezie pełnoobjawowego, klasycznego PCOS, za wyjątkiem rzadszego występowania polimorfizmu typu ff we fragmencie restrykcyjnym *FokI* (rs10735810). Praktycznym wnioskiem z tej pracy jest również informacja o wysokim stopniu niedoboru witaminy D w populacji kobiet mieszkających na Dolnym Śląsku.

Nieco odmienną wymowę (nie genetyczną a metaboliczną) ma praca numer 3 w której Habilitantka prezentuje wyniki badań stężeń specyficznej adipokiny – glipikinu 4 (GPC4) który jest jednym z istotnych czynników regulujących insulinooporność. W tym punkcie również chciałbym podkreślić nowatorstwo podjętego problemu badawczego – założeniem badania było poszukiwanie ewentualnych implikacji kardiologicznych wysokiego stężenia GPC4 u kobiet z PCOS. Badania habilitantki dowiodły, że GPC4 może być czułym i specyficznym markerem insulinooporności, a tym samym ponad fizjologiczne stężenia GPC4 są czynnikiem ryzyka kardiometabolicznego u kobiet z PCOS. Wyniki tej pracy stanowią istotne osiągnięcie naukowe ze względu na wartości poznawcze jak i ze względu na praktyczne możliwości zastosowania oznaczeń stężenia GPC4 w

ocenie ilości i dystrybucji tkanki tłuszczowej u kobiet z PCOS. Innym, istotnym walorem tej pracy była wewnętrzna kontrola oznaczeń GPC4 jako markera ilości i dystrybucji tkanki tłuszczowej poprzez weryfikację za pomocą metody DXA stosowanej dotychczas jako precyzyjne, aczkolwiek drogie i czasochłonne, narzędzie oceny tego parametru.

Praca numer 4 dotyczy aspektów metabolicznych PCOS związanych z zaburzeniami szlaków sterowanych/modulowanych przez kompleks witaminy D, białka surowicy wiążącego witaminę D (VDBP) oraz frakcję wolnej (bioaktywnej) witaminy D. Istotnym wnioskiem opartym na wynikach przeprowadzonych przez Habilitantkę badań jest stwierdzenie, że niskie stężenie VDBP jest istotnym czynnikiem ryzyka zespołu kardiometabolicznego u otyłych kobiet z PCOS. Praktyczną implikacją wyników powyższych badań powinno być rozważenie suplementacji witaminą D, oczywiście po uprzednim oznaczeniu jej stężenia w surowicy krwi.

Praca numer pięć stanowi udaną próbę znalezienia korelacji pomiędzy szczególnymi, powszechnie występującymi w środowisku, substancjami z grupy związków endokrynnie czynnych, a zdefiniowanych w piśmiennictwie anglosaskim jako endocrine disruptor chemicals – EDC. Najczęstszym z nich jest bisfenol A (BPA), substancja powszechnie występująca w opakowaniach produktów spożywczych i kosmetykach. BPA poprzez swoje podobieństwo strukturalne do estrogenów może zaburzać relacje tych hormonów na różnych poziomach molekularnych (receptorowym, enzymatycznym, detoksykacyjnym) a także przy przewlekłej ekspozycji powodować uszkodzenia narządowe, głównie wątroby. Ta wielopoziomowość działania BPA skłoniła Habilitantkę do poszukiwań ewentualnych oddziaływań BPA na kompleks witaminy D (25(OH)D, VDBP) oraz stężenie SHBG u kobiet z PCOS ale bez otyłości. Habilitantka wykazała, że istnieje ujemna korelacja pomiędzy stężeniem SHBG i VDBP a stężeniem BPA u kobiet z PCOS, pogłębiając w ten sposób zaburzenia endokrynologiczne (hiperandrogenizm) w tej grupie kobiet. Na podkreślenie zasługuje fakt zastosowania metody HPLC /MS, zamiast mniej czułej i specyficznej metody immunoenzymatycznej – fakt ten w oczywisty sposób podnosi wiarygodność i rangę publikacji. Praktycznym efektem tej pracy jest obserwacja,



że oznaczanie stężenia bilirubiny może być czułym testem uszkodzenia wątroby przez BPA.

Publikacje numer sześć i siedem są, obok ich wartości naukowej i praktycznej, wyrazem uznania dr Diany Jędrzejuk jako eksperta w dziedzinie badań nad zespołem PCO (praca numer siedem na temat PCOS) oraz środowiskowych uwarunkowań zaburzeń endokrynych (praca numer sześć na temat BPA jako związku z grupy EDC).

Przedstawiony do oceny cykl siedmiu prac, w których habilitantka jest pierwszym autorem w czterech, zdaniem recenzenta spełnia, nie tylko formalnie (IF 11.8), wymogi dorobku naukowego koniecznego do uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych

### **Ocena aktywności naukowej Habilitantki**

Dotychczasowy dorobek naukowy Habilitantki oceniany poprzez suchą analizę bibliometryczną jednoznacznie wskazuje na ponadstandardowe spełnienie przez dr Dianę Jędrzejuk wymogów stawianych formalnie w stosunku do kandydatów na samodzielnych pracowników naukowych – zbiorczy IF wynoszący 84.907 (w tym dla 40 prac oryginalnych IF 75.082) jest co najmniej wystarczającą rekomendacją dla Habilitantki. W zestawieniu z liczbą cytacji (prawie 400) oraz bardzo wysokim indeksem Hirscha (12) jednoznacznie wskazuje na wybitną aktywność naukową Habilitantki. Dodatkowym atutem tego zestawienia jest fakt harmonijnego rozwoju naukowego – Habilitantka wykazuje regularność „publikacyjną”. Od 2002 roku praktycznie w każdym roku publikuje co najmniej kilka prac w czasopiśmie impaktowanych. Zwraca również uwagę fakt, że Habilitantka bardzo aktywnie i czynnie uczestniczy w zjazdach naukowych, głównie międzynarodowych (77 streszczeń), ale również krajowych (50 streszczeń). Warto podkreślić, że dorobek naukowy Habilitantki jest bardzo spójny tematycznie – dotyczy problemów z zakresu endokrynologii w tym endokrynologii ginekologicznej (PCOS), ale również metabolizmu tkanki kostnej (badania densytometryczne i biochemiczne) oraz szeroko pojętego problemu związku pomiędzy hormonami płciowymi a zaburzeniami metabolicznym lipidowymi i węglowodanowymi w aspekcie chorób metabolicznych. Na tle wysokiej aktywności naukowej habilitantki dziwi jedynie, krótki pobyt naukowy w

ośrodka zagranicznym (1995, Utrecht, Holandia). Liczne prace pogładowe (29) i rozdziały w podręcznikach (12) stanowią też o walorze dydaktycznym aktywności naukowej Habilitantki.

Dr Diana Jędrzejuk jest aktywnym organizatorem życia naukowego – była czynnie zaangażowana w organizację 9 zjazdów i konferencji naukowych, w tym dwóch międzynarodowych konferencji odbywających się w Polsce. W zakresie aktywności dydaktycznej, zgodnie ze statutem Uczelni, prowadzi zajęcia zarówno ze studentami jak i w zakresie szkolenia podyplomowego w ramach stażów specjalizacyjnych.

O pozycji naukowej i jednocześnie umiejętnościach organizacyjnych i umiejętnościach współpracy Habilitantki z innymi ośrodkami świadczy fakt kierowania/wykonywania projektów badawczych krajowych (3), w tym jednego w ramach Komisji Unii Europejskiej.

Inne aktywności Habilitantki obejmują aktywne członkostwo w Polskim Towarzystwie Endokrynologicznym (od członka w roku 1994, poprzez funkcję skarbnika od 2008 do 2016, i przewodniczącej sekcji od 2016 – nadal).

Dotychczasowy znaczący dorobek naukowy Habilitantki wnoszący nowe dane w dziedzinie uwarunkowań genetycznych, metabolicznych i środowiskowych zespołu PCOS oraz Jej wysoka aktywność naukowa, jednoznacznie dowodzą, że dr med. Diana Jędrzejuk jest w pełni dojrzałym pracownikiem nauki. Posiada umiejętność samodzielnego planowania i wykonania badań, prawidłowego formułowania wniosków i działania z zespołem badawczym. Zostało to wielokrotnie zweryfikowane i potwierdzone poprzez recenzje Jej prac publikowanych w impaktowanych czasopismach naukowych oraz w trakcie realizacji grantów naukowych. Wyraźne skupienie się na zagadnieniach endokrynologii ginekologicznej oraz próby korelacji z innymi czynnikami (genetyka, biologia molekularna) wróży dalszą karierę naukową w tej dziedzinie. Z punktu widzenia recenzenta chcę podkreślić oryginalność tematyczną badań Habilitantki oraz niewątpliwe wartości naukowe i kliniczne opublikowanych przez Nią prac.

Po wnikliwej analizie dorobku naukowego, w tym cyklu prac z zakresu badań nad PCOS, stwierdzam, że Habilitantka wniosła istotny, wysoce oryginalny i znaczący wkład do współczesnej wiedzy z zakresu endokrynologii, szczególnie w

zakresie etiopatogenezy PCOS. Biorąc pod uwagę dotychczasową wysoką aktywność naukową i zaangażowanie publikacyjne dr med. Diany Jędrzejuk, jestem głęboko przekonany, że Habilitantka rokuje dalszy dynamiczny rozwój naukowy. W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie dr n. med. Diany Jędrzejuk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego przed Radą Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski

