

Katowice, dnia 14.12.2024r.

**Prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko**  
**Kierownik Katedry i Oddziału Klinicznego Ginekologii,**  
**Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej z pododdziałem Ginekologii Dziecięcej**  
**Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytetu Medyczny w Katowicach**  
e-mail: [rafal@czstojko.pl](mailto:rafal@czstojko.pl)  
tel. 32-461-63-70

## **Recenzja**

**rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Mrozikiewicz na temat:**

**„ CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA WYBRANYCH WARIANTÓW  
POLIMORFICZNYCH GENÓW SZLAKU ANGIOGENEZY ORAZ OCENA ICH  
ŁOŻYSKOWEJ EKSPRESJI W GRUPIE KOBIET PO ZASTOSOWANIU TECHNIK  
WSPOMAGANEGO ROZRODU”.**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w formie zwartej opracowania obejmującego 49 strony w układzie typowym dla tego rodzaju prac, do której zostały włączone trzy powiązane tematycznie prace naukowe o łącznej wartości **Impact Factor 13,108** oraz łącznej punktacji **MEiN 420,00 pkt**, w których doktorantka jest pierwszym autorem. Rozprawa zawiera wykaz użytych w pracy skrótów, opis aktywności naukowej autorki, obszerny wstęp teoretyczny dotyczący poruszanej w pracy tematyki, założenia i cel pracy, omówienie publikacji wchodzących w skład cyklu, implikacje kliniczne wynikające z jej badań oraz wnioski, wykaz piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz podsumowanie. Na końcu umieszczono kopie artykułów wchodzących w skład cyklu publikacji.

Całość pracy jest poprawna w zakresie formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym. Pomimo obszerności pracy, nie dopatrzyłem się ani jednego uchybienia w wyżej wymienionych aspektach. Autorka w bardzo przystępny sposób, pomimo złożoności

oraz szerokiego zakresu problematyki poruszanej w doktoracie, przekazuje liczne wiadomości w sposób niezwykle zrozumiały i precyzyjny. Również konstrukcja pracy zasługuje na pochwałę. Zastosowana we wstępie gradacja informacji bardzo ułatwia czytelnikom wdrożenie się w poruszaną tematykę. Wszystkie przytaczane informacje opatrzone są celnie dobranymi schematami, rycinami oraz tabelami, które mają niebagatelny wpływ na dogłębne zrozumienie opisywanych przez autorkę złożonych procesów fizjologicznych. Doktorantka swobodnie porusza się w temacie badań, przytaczając właściwie poglądy i adekwatne wyniki badań innych autorów. Ze względu na epidemiologię oraz wyzwania współczesnej medycyny, wybór tematu również uważam za niezwykle trafny i oryginalny. Niepłodność stanowi obecnie duży problem medyczny, społeczny, ekonomiczny oraz emocjonalny. W Polsce niepłodność dotyczy około 1,5 miliona par, a dane te wydają się być mocno niedoszacowane.

Warto wspomnieć, iż doktorantka jak na swój młody wiek posiada imponujący dorobek naukowy, który z nawiązką spełnia wymogi na kandydata doktora nauk medycznych. Lek. A. Mrozikiewicz jest autorką lub współautorką **9 prac oryginalnych oraz 2 prac poglądowych**, a także jednego doniesienia zjazdowego o łącznym współczynniku **IF 31.894**, punktacji **MEiN 940.000** oraz **H-Index 3,0** (wg Web of Science). Ponadto, autorka od samego początku swojej edukacji wykazywała się inklinacjami naukowymi. Podczas studiów była organizatorką licznych studenckich konferencji naukowych. Obecnie prowadzi zajęcia dydaktyczne w zakresie ginekologii i położnictwa na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu ze studentami polskojęzycznymi oraz anglojęzycznymi.

Tematem przewodnim omawianej rozprawy doktorskiej jest „Częstość występowania wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy oraz ocena ich łożyskowej ekspresji w grupie kobiet po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu”. We wstępie pracy doktorantka zaznajamia czytelnika w sposób przystępny, lecz bardzo szczegółowy z tematyką oraz przedmiotem swoich badań. Badania WHO pokazują, że na świecie problem niepłodności dotyczy około 10 - 16% populacji dorosłych w wieku rozrodczym. Diagnostykę i leczenie niepłodności utrudnia obserwowane często współistnienie kilku jej przyczyn, zarówno po stronie mężczyzny, jak i kobiety. Na szczęście, w ostatnich latach postęp w zakresie technologii wspomaganego rozrodu pozwolił na znaczną poprawę wyników, szybsze uzyskanie ciąży i urodzenie zdrowego dziecka. Jak celnie zauważa doktorantka, poważnym problemem w leczeniu niepłodności nadal pozostają nawracające niepowodzenia implantacji.



Pewnym jest, że proces implantacji zarodka jest procesem wieloetapowym, uwarunkowanym kompleksowym działaniem kilku czynników embrionalnych i matczynych. Kluczowym procesem zapewniającym efektywny rozwój łożyska przez cały okres ciąży są waskulo- i angiogeneza, w których olbrzymią rolę odgrywają naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu (VEGFs), czynniki wzrostu fibroblastów (FGFs) oraz ich receptory: fms-podobna kinaza tyrozynowa 1 (FLT1) i receptor zawierający wstawkę kinazy (KDR). We wstępie, autorka w sposób bardzo precyzyjny koncentruje na wiedzy z zakresu genetyki i fizjologii powyższych czynników co ułatwia zrozumienie procesów opisywanych w dalszych częściach pracy. Następnie opisuje znaczenie modulacji epigenetycznych i zaburzeń ekspresji genów związanych z angiogenezą w nawracających niepowodzeniach implantacji.

Warto zaznaczyć, że każdy z poruszanych we wstępie tematów ujęty jest w kontekście holistycznym i w mojej opinii jest to niewątpliwie wartość dodana przedstawionej do recenzji pracy. Doktorantka z dużą wprawą i swobodnie porusza się w temacie pracy, potwierdzając swoje dobre teoretyczne i praktyczne przygotowanie. Ku mojemu ubolewaniu, tak kompleksowe podejście jest zbyt często pomijana we współczesnym piśmiennictwie. Załączona bibliografia to 119 pozycji piśmiennictwa, w pełni wykorzystanych i prawidłowo cytowanych, pochodzących w dużej części z ostatniego 10-lecia. Większość tych pozycji to piśmiennictwo anglojęzyczne. Doktorantka dobrze potrafi poruszać się w cytowanym piśmiennictwie i wyszukuje przydatne w pracy naukowej informacje i doniesienia innych autorów. Świadczy także o niezwykle dużym wkładzie pracy jaki został włożony w jej napisanie oraz dociekliwości naukowej autorki, która poprawnie i wnikliwie uzasadnia wybór analizowanych czynników, jakiego dokonała przystępując do swoich badań.

Wybór tematu, jak wspomniałem we wstępie, jest również bardzo trafny. Celem przeprowadzonych badań była ocena częstości występowania wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy oraz ocena ich łożyskowej ekspresji w grupie kobiet po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu. Angiogeneza łożyskowa jest kluczowym procesem dla krążenia płodowo-matczynego i zapewnia efektywny rozwój łożyska przez cały okres ciąży. Wiele czynników podczas zapłodnienia in vitro i transferu zarodków może wpływać na ekspresję genów łożyska i rozwój płodu. Założenia pracy są bardzo przejrzyste i logicznie wyprowadzone. Cele pracy doktorantka przedstawiła w sześciu dobrze sprecyzowanych punktach. Wybór celów szczegółowych w oparciu o przedstawione dane bibliograficzne uważam za uzasadniony.



Pierwszą pracą, wchodząca do ciągu publikacji stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu jest praca pt. „*Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure - A Review*„ która została opublikowana w prestiżowym czasopiśmie branżowym **International Journal of Molecular Sciences** o punktacji **IF 6.208**. W przedstawionej pracy poglądowej omówiono najistotniejsze czynniki mogące mieć wpływ na występowanie nawracających niepowodzeń implantacji. Na początku szczegółowo opisano kompleksowe reakcje w okresie wczesnej ciąży obejmujące procesy patofizjologiczne i molekularne. W części szczegółowej pracy wskazano na znaczenie w etiopatogenezie RIF kilku grup czynników, ze szczególnym podkreśleniem znaczenia prawidłowej równowagi Th1/Th2. Na podstawie analizy literatury naukowej, w pracy tej podkreślono, że w etiopatogenezie RIF niewątpliwie istotne znaczenie mają zaburzenia angiogenezy, w której szczególną rolę odgrywa VEGF. Jednocześnie dużą rolę przypisuje się również łożyskowemu czynnikowi wzrostu (PGF) oraz czynnikowi wzrostu fibroblastów 2 (FGF2). Podkreśla się także istotną rolę polimorfizmów genów kodujących białka szlaku angiogenezy, w tym czynniki angiogenne i ich receptory.

W następnym artykule (stanowiącym pracę oryginalną) wchodzącym do cyklu publikacji prezentowanej dysertacji pt. „*Polymorphic Variants of Genes Encoding Angiogenesis-Related Factors in Infertile Women with Recurrent Implantation Failure*”, po raz pierwszy podjęto próbę oceny znaczenia wariantów polimorficznych genu VEGFA, genów kodujących receptory dla VEGF-A (FLT1 i KDR) oraz genu czynnika wzrostu fibroblastów (FGF2) u kobiet po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu oraz w grupie RIF. Do badania zakwalifikowano 247 kobiet poddanych procedurze IVF oraz 120 zdrowych kobiet ciężarnych. Genotypowanie przeprowadzono metodą reakcji łańcuchowej polimerazy/polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych. Wyniki opublikowano również w czasopiśmie *Int J Mol Sci* w 2023 roku, o wartości **IF 4.900**.

Kolejnym celem badania było określenie różnic w profilach ekspresji genów związanych z angiogenezą (VEGFA, FGF2, FLT1 i KDR) w łożyskach po zapłodnieniu metodą wspomaganego rozrodu i naturalnym poczęciu u zdrowych kobiet. Do badania zakwalifikowano 20 kobiet po zapłodnieniu metodami wspomaganego rozrodu oraz 9 kobiet po zapłodnieniu naturalnym, z ciążą pojedynczą, donoszoną i bez powikłań. Wyniki opublikowano w **Journal of Applied Genetics** w artykule pt. “*Up-regulated mRNA*

*expression of VEGFA receptors (FLT1 and KDR) in placentas after assisted reproductive technology fertilization*” o wartości **Impact Factor: 2.000**. Artykuł ten stanowił trzecią pracę wchodzącą do ciągu publikacyjnego.

Doktorantka w pełni zrealizowała założone cele badawcze i wysunęła pięć trafnych i wyważonych wniosków odpowiadających celom badań. Każdy z nich został szczegółowo omówiony w pracach wchodzących w skład ciągu publikacyjnego. Wnioski wysunięte są z dużą ostrożnością, co świadczy o dużej rzetelności i wnikliwości badaczki oraz dobrym przygotowaniu doktorantki do prowadzenia samodzielnej pracy badawczej. Oceniam także, że omawiane wyniki badań oparte są na dużej wiedzy doktorantki świetnie poruszającej się w eksplorowanej tematyce. Cele pracy uważam za zrealizowane i istotne z punktu widzenia rozwoju położnictwa i ginekologii, zarówno od strony naukowej, jak i praktycznej.

Obserwowane różnice w częstości występowania wariantów polimorficznych genów zaangażowanych w angiogenezę oraz różnice w ich ekspresji pozwalają lepiej zrozumieć procesy regulujące funkcjonowanie łożyska i rozwój płodu. Co godne uwagi, otrzymane wyniki wskazują na istniejące różnice w ekspresji czynników angiogennych w ciążach po zapłodnieniu *in vitro* i poczętych naturalnie a także na wpływ rodzaju transferowanego zarodka w technikach ART. Zrozumienie molekularnych procesów regulujących implantację może pomóc w opracowaniu lepszych strategii terapeutycznych w leczeniu niepłodności, która już obecnie stanowi jedno z głównych wyzwań współczesnej medycyny, a problem ten w przyszłości będzie tylko narastał.

Po zapoznaniu się i wnikliwej analizie pracy lek. Aleksandry Mrozikiewicz stwierdzam, że jej praca doktorska oparta o cykl trzech tematycznie spójnych prac, z nawiązką spełnia wszelkie wymogi stawiane pracom doktorskim. Doktorantka bez wątplenia wykazała się szeroką wiedzą w poruszanej tematyce oraz umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Co więcej, tematyka badań dotyczy ważnego problemu społecznego oraz medycznego, jakim jest problem niepłodności. Dlatego zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, proszę o dopuszczenie lek. Aleksandry Mrozikiewicz do dalszych etapów w przewodzie doktorskim o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko

KIEROWNIK  
Katedry i Oddziału Klinicznego Ginekologii,  
Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko