

RECENZJA

dorobku naukowego, dydaktyczno- organizacyjnego oraz osiągnięcia naukowego, opartego na cyklu publikacji,

przedstawionych na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych

dr n. med. Moniki Zbuckiej- Krętowskiej

(wskazane osiągnięcie wynika z art.16 ust.2 z dnia 14. marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki; Dz.U. nr 65, poz. 595).

Tytuł osiągnięcia naukowego, opartego na cyklu publikacji naukowych pt.:

„Badania mechanizmów patogenetycznych i wczesnych biomarkerów wybranych patologii ciąży”.

Dr n. med. Monika Zbucka-Krętowska uzyskała dyplom lekarza w 2002 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku, odbyła staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Białymstoku, a od 2003 roku rozpoczęła specjalizację z położnictwa i ginekologii w Klinice Ginekologii i Klinice Perinatologii, w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym. Równocześnie rozpoczęła studia doktoranckie w Zakładzie Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, uzyskując w 2007 roku stopień doktora nauk medycznych, na podstawie rozprawy zatytułowanej „Ekspresja genów receptorów estrogenowych α i β , receptora progesteronowego, aromatazy oraz tomoregulin 2 w miometrium i mięśniakach macicy.” W 2010 roku zdała z wyróżnieniem egzamin specjalizacyjny z położnictwa i ginekologii. Od tego roku pracuje w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej UM w Białymstoku, początkowo, jako asystent, a od 2017 roku, jako adiunkt. Od 2013 roku pracuje również w Specjalistycznej Poradni Ginekologii Dziecięcej i Dziewczęcej w Uniwersyteckim Dziecięcym Szpitalu Klinicznym. Dr Zbucka- Krętowska w chwili obecnej jest w trakcie specjalizacji z endokrynologii.

W czasie swojej kariery zawodowej jest zainteresowana klinicznymi i naukowymi aspektami diagnostyki prenatalnej, patologii ciąży, endokrynologii, ze szczególnym uwzględnieniem endokrynologii rozrodczości i ginekologicznej, a także na ginekologii i endokrynologii dziecięcej i dziewczęcej. Ostatnie lata przyniosły wzrost

zainteresowań nad patomechanizmami patogenetycznymi i wczesnymi biomarkerami patologii ciąży i publikacje z tego zakresu stanowią podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Dorobek naukowy dr n. med. Moniki Zbuckiej- Krętowskiej

Dane bibliometryczne:

Dorobek Kandydatki poza cyklem przedstawionym, jako szczególne osiągnięcie, tożgodnie z *autoreferatem* 19 publikacji o łącznej wartości punktowej (**ImpactFactor 19,453 punkty MNiSW 248**), w tym:

- publikacje oryginalne: **14** (ImpactFactor: 18,852; punkty MNiSW: 221)
- publikacje pogładowe: **5** (ImpactFactor: 0,601; punkty MNiSW: 27).

Liczba punktów IF z prac stanowiących szczególne osiągnięcie (6 publikacji o łącznej wartości punktów **18,043 punkty IF** i 175 punktów MNiSW);

Całkowity ImpactFactor publikacji, podany w autoreferacie (z uwzględnieniem prac szczególnego osiągnięcia): to **38,087**. Liczba punktów MNiSW: **432**.

Niestety ta suma nie jest zgodna z danymi z biblioteki, która w swoim zestawieniu podaje wartość sumaryczną IF 37,211. Również niespójna jest liczba punktów ministerialnych. Autorka podaje 432 p. MNiSW a biblioteka 423 p. MNiSW.

Z moich obliczeń suma punktów z szczegółowego osiągnięcia: 18,043 IF plus pozostałe publikacje 19,453 wynosi 37,496 punktów, czyli jest to jeszcze inna wartość.

Warto podkreślić, że dr Zbucka- Krętowska w opublikowanych 15 pracach oryginalnych jest 8 razy pierwszym autorem, a w 3 jest drugim autorem, co świadczy o jej dużym wkładzie intelektualnym w przygotowanie tych publikacji.

Analiza szczególnego osiągnięcia pokazuje, że w tych sześciu publikacjach, przedstawionych, jako szczególne osiągnięcie naukowe Kandydatka jest czterokrotnie pierwszym autorem, a dwukrotnie jest drugim autorem.

Dr n. med. Zbucka-Krętowska czterokrotnie współredagowała rozdziały w podręcznikach.

W ocenie dorobku naukowego kandydatki należy podkreślić wysoką liczbę cytowań jej publikacji (160 wg Web of Science) oraz wysoki, wynoszący 6 wg Web of Science i 7 wg All Databases h- indeks.

Kandydatka swoje badania naukowe prowadzi wspólnie z ośrodkami zagranicznymi, m.in.

z prof. P. von Theobaldem (Department of Gynecology Obstetrics and Reproductive Medicine, University Hospital of Caen (Francja)), w zakresie badań ekspresji receptorów estrogenowych

u kobiet z wypadaniem narządów miednicy mniejszej. Część prac, będących podstawą szczególnego osiągnięcia naukowego powstało we współpracy z Cyprus Institute of Neurology and Genetics oraz NIPD Genetics, Ltd, Nicosia, Cyprus, w zakresie poszukiwania wczesnych nieinwazyjnych biomarkerów aberracji chromosomowych płodu.

Dr n. med. Monika Zbucka- Kretowska w swojej karierze zawodowej podkreśla zainteresowania diagnostyką prenatalną. W roku 2007 odbyła szkolenie w zakresie ultrasonograficznej diagnostyki prenatalnej, Kings College Hospital, Londyn, Wielka Brytania, a w 2008 r. uzyskała certyfikat Fetal Medicine Foundation w zakresie badań ultrasonograficznych w diagnostyce prenatalnej. W kolejnych latach brała udział w kursach i warsztatach ultrasonograficznych organizowanych przez Sekcję Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. W 2014 roku uzyskała certyfikat Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie ultrasonografii w położnictwie i ginekologii.

W 2006 roku dr Zbucka-Krętowska uzyskała certyfikację w zakresie badań klinicznych „Introduction to Clinical Research” w Vienna School of Clinical Research. Pozwoliło to Kandydatce na bycie głównym wykonawcą projektu: „Poprawa dostępności badań prenatalnych w województwie podlaskim”, prowadzonego ramach Funduszy Norweskich. Brała również udział, jako główny wykonawca w projekcie dotyczącym poszukiwania biomarkerów zespołu Downa finansowanym w ramach Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego UMB oraz wykonawcą w projekcie MNiSZW: „Rola systemu GPR-54/KISS-1 w regulacji właściwości metastatycznych w raku piersi” (grant MNiSZW 02.09.2008-01.09.2011).

W roku 2001 odbyła trzymiesięczny staż szkoleniowy w Gynecological Department, Radiology Department- Boston University School of Medicine/ Boston Medical Center, USA, a w latach 2005 i 2007 dwukrotnie była stypendystką Rządu Francuskiego w Gynecological Department and Department of Genetics and Reproduction, Caen, Francja. W 2012 roku odbyła staż naukowo- szkoleniowy w Stem Cell Institute at James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA .

Brała również udział w 8 projektach statutowych w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej, oraz Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, jako kierownik projektu lub wykonawca.

Za swoją działalność naukową Kandydatka była czterokrotnie nagradzana nagrodami naukowymi Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Główne kierunki badań Kandydatki to

1. Badania procesów rozrodczych, patogenezy niepłodności, procesów związanych z implantacją oraz infekcji *Chlamydia trachomatis*, jako potencjalnej przyczyny niepowodzeń w staraniu się o ciążę.
2. Badania zaburzeń narządu rodowego u kobiety, ekspresji receptorów estrogenowych w myometrium i mięśniakach macicy (**rozprawa doktorska kandydatki**), a także badania hodowli komórkowych mięśniaków macicy i zdrowego myometrium.
3. Po obronie pracy doktorskiej, jako stypendystka Rządu Francuskiego dr Zbucka-Krętowska pracowała w Klinice Ginekologii w Caen, we Francji pod opieką Prof. Petera Von Theobalda. Asystowałam, szkoląc się w zakresie operacji naprawczych zaburzeń statyki narządu rodowego, jednocześnie pobierając materiał do badań naukowych, poświęconych ekspresji receptorów estrogenowych w tkance przedniej i tylnej ścianie pochwy u kobiet z wypadaniem narządów miednicy mniejszej w porównaniu do grupy kontrolnej.
4. Badania dotyczące komórek macierzystych w ginekologii, oparte o doświadczenia zdobyte podczas szkolenia w Luisvillee, w Stanach Zjednoczonychdotyczący izolacji, które zaowocowało nowym tematem badawczym dotyczącym komórek macierzystych w układzie rozrodczym. Kandydatka zbadała wpływ stosowanych do farmakologicznej stymulacji owulacji gonadotropin na ilość i rodzaj komórek macierzystych
5. Badania dotyczące patologii ciąży i diagnostyki prenatalnej:
badanie natężenia ekspozycji ciężarnych na BPA i potencjalny wpływ na przebieg ciąży, ocena stężenia irisinyu ciężarnych z cukrzycą ciążową, opracowanie wartości referencyjnych w polskiej populacji dla łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) oraz współczynnika pulsacji (PI) w tętnicach macicznych między 11-13⁺⁶ tygodniem ciążyKolejne badania dotyczyły patomechanizmu i wczesnych biomarkerów ciąży z płodowym zespołem Downa. Przeprowadziła szereg badań zarówno osocza jak i płynu owodniowego ciężarnych z płodem z trisomią 21 w porównaniu do ciąż z płodem o prawidłowym kariotypie. Część z tych prac stanowi podstawę szczególnego osiągnięcia naukowego.
6. Badania dotyczące chorób nowotworowych w ginekologii, dotyczące oceny stężeń i przydatności diagnostycznej metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 oraz CA 125 w osoczu chorych na raka szyjki macicy, raka endometrium i raka jajnika.
7. Badania aspektów prawno-medyczne w perinatologii

Dr Monika Zbucka- Krętowska swoje badania naukowe prowadzi we współpracy nie tylko z ośrodkami krajowymi, m.in. z prof. Mirosławem Wielgosiem, ale również z ośrodkami zagranicznymi, m.in. z prof. P. von Theobaldem z Department of Gynecology Obstetrics and Reproductive Medicine, University Hospital of Caen (Francja) w zakresie badań ekspresji receptorów estrogenowych u kobiet z wypadaniem narządów miednicy mniejszej, a także z Cyprus Institute of Neurology and Genetics oraz NIPD Genetics, Ltd, Nicosia, Cyprus w zakresie poszukiwania wczesnych nieinwazyjnych biomarkerów aberracji chromosomowych płodu.

Omówienie i ocena osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.), zatytułowanego przez Kandydatkę:

„Badania mechanizmów patogenetycznych i wczesnych biomarkerów wybranych patologii ciąży.

Do zaproponowanego, jako szczególne osiągnięcie cyklu prac Kandydatka zaliczyła 6 artykułów oryginalnych, w których czterech jest pierwszym autorem, a w dwóch jest drugim autorem, o sumarycznym wskaźniku Impact Factor, zgodnie z rokiem opublikowania, wynoszącym **18,043**. Liczba punktów MNiSW publikacji stanowiących osiągnięcie, wynosi 175.

Cykl prac poświęcony jest patomechanizmom powikłań ciąży, badanych w I trymestrze jej trwania, który jak wiadomo jest okresem warunkującym prawidłowy rozwój płodu. Dlatego zdaniem Autorki, wyzwaniem perinatologii jest poszukiwanie wczesnych biomarkerów najczęstszych patologii ciąży, celem wczesnego określenia ryzyka wystąpienia zaburzeń rozwoju i podjęcia działań interwencyjnych oraz takiej modyfikacji prowadzenia ciąży, aby uniknąć wtórnych następstw nieprawidłowości i taki cel postawiła sobie Autorka w zgłoszonym do oceny osiągnięciu naukowym.

Jako cele szczegółowe, Kandydatka postawiła:

1. poszukiwanie patomechanizmów prowadzących do makrosomii płodu oraz wczesnych biomarkerów nieprawidłowej masy urodzeniowej (PrenatDiagn2014, J MaternFetalNeonatalMed 2018),
2. zbadanie nowych szlaków patogenetycznych związanych z trisomią 21 chromosomu u płodów i identyfikację potencjalnych nieinwazyjnych

markerów zespołu Downa (PLoS One 2017, FetalDiagnTher 2017, MediatorsInflamm 2014),

- ocenę mechanizmów związanych z niekorzystnym wpływem bisfenolu A na przebieg ciąży (Chemosphere 2018).

Autorka zwróciła uwagę, że poważnym problemem w perinatologii jest nieprawidłowa masa urodzeniowa płodów, bowiem ta grupa noworodków obciążona jest ryzykiem istotnych konsekwencji zdrowotnych, czyli obrażeń okołoporodowych, zwiększonej śmiertelności i zachorowalności. Nieprawidłowa masa płodu ma również konsekwencje w dorosłym życiu - zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, choroby sercowo-naczyniowej, otyłości, chorób nowotworowych i zaburzeń psychicznych.

Na rozwój płodu, zdaniem dr Zbuckiej- Krętowskiej i jego masę wpływają czynniki genetyczne i środowiskowe, w tym odżywianie, a więc znalezienie biomarkerów, które pozwoliłyby na wczesnym etapie ciąży zidentyfikowanie kobiet, które mają szczególne ryzyko urodzenia dzieci o wysokiej lub niskiej masie urodzeniowej, mogłoby pozwolić na podjęcie działań profilaktycznych dotyczących właściwej diety i/lub aktywności fizycznej, aby zoptymalizować rozwój płodu i osiągnąć prawidłową masę urodzeniową, bowiem dotychczas używane predyktory masy urodzeniowej pozwalają na ocenę ryzyka nieprawidłowej masy urodzeniowej tylko u części ciężarnych, np. u kobiet z predyspozycją do zespołu metabolicznego.

Metabolomika, to nowa dziedzina badań w biologii medycznej, zajmująca się analizą jakościową i ilościową niskocząsteczkowych metabolitów produktów naturalnych, które obecne są w płynach biologicznych i tkankach. Techniki analityczne stosowane w metabolomice pozwalają, jak nadmieniamy, na identyfikację specyficznych biomarkerów danej choroby spośród wielu tysięcy jednocześnie analizowanych cząsteczek.

Kandydatka wykorzystwała tę nowoczesną technikę badawczą w kilku zaproponowanych publikacjach do cyklu, stanowiącego szczególne osiągnięcie naukowe.

Celem badania, którego wyniki opublikowano w czasopiśmie Prenat Diagn było znalezienie specyficznych markerów metabolomicznych, które pozwolą na przewidywanie masy urodzeniowej na podstawie badania krwi ciężarnej już w 12-14 tygodniu ciąży. Zidentyfikowanie takich metabolitów oraz poznanie ich znaczenia biologicznego może, zdaniem Autorki pozwolić na lepsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do nieprawidłowej masy urodzeniowej, niezwiązanej z BMI matki, czy zespołem metabolicznym. Wyniki badania wykazały, że stan metabolitów w surowicy ciężarnej,

pozwalają na określenie grupy ciężarnych, które urodzą noworodka z makrosomią. Wykazano, że obniżone stężenia związków lipidowych, takich jak lizofosfolipidy, fosfolipidy, monoacylglicerole czy metabolitów witaminy D3 oraz podwyższone stężenie bilirubiny i białka A-wiążącego kwasy tłuszczowe - FABP (fattyacidbinding protein-A) związane są z ryzykiem makrosomii. Ponadto wykazano, iż stężenie białka A-FABP w surowicy matki pozytywnie koreluje z masą urodzeniową noworodka, a negatywnie ze stężeniem kwasów tłuszczowych u matki.

Wyniki tych badań pozwalają przypuszczać, że nadmierne wzrastanie płodu może być związane z nasilonym transportem kwasów tłuszczowych od matki do płodu. Autorka postawiła ostrożną hipotezę, że nadmiar kwasów tłuszczowych może wywierać negatywny wpływ na trzustkowe komórki β płodu i przyczyniać się do występowania cukrzycy w życiu dorosłym. Wg dr Zbuckiej- Krętowskiej hipoteza to stwarza obiecujące perspektywy do dalszych badań i opracowania indywidualnego leczenia.

Autorka zwraca uwagę, podchodząc krytycznie do uzyskanych wyników, że przeprowadzone analizy nie pozwoliły na określenie markerów ryzyka niskiej masy urodzeniowej, prawdopodobnie z uwagi na fakt, że większość noworodków z masą urodzeniową poniżej 2500g urodziło się przed terminem porodu i z dużym prawdopodobieństwem osiągnęłyby one prawidłową masę, gdyby urodziły się w terminie.

W kolejnej pracy, opublikowanej w J Matern Fetal Neonatal Med, mając na uwadze wpływ na rozwój płodu czynników genetycznych i hormonalnych, Kandydatka dokonała oceny roli wybranych adipocytokin na wzrastanie płodu. Pacjentki w tym badaniu były rekrutowane przy wykonywaniu badań prenatalnych między 12 a 14 tygodniem ciąży. W przeprowadzonym badaniu oceniano stężenia wybranych białek pochodzących z łożyska lub z adipocytów w 2 grupach ciężarnych dobranych pod względem wieku i BMI. Oceniano zależności pomiędzy masą urodzeniową a stężeniami w I trymestrze ciąży, związanego z ciążą białka osocza A (PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A), wolnej podjednostki β gonadotropiny kosmówkowej (β -hCG), łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, placental growth factor), leptyny, adiponektyny, resistyny, fetuiny-A oraz irisiny.

Analiza statystyczna wykazała, że stężenia irisiny i PIGF u ciężarnych, które urodziły noworodki z makrosomią były statystycznie wyższe a stężenia fetuiny-A niższe w porównaniu do ciężarnych, które urodziły noworodki o prawidłowej masie urodzeniowej. Stężenia PAPP-A, β -hCG, rezystyny, leptyny i adiponektyny nie różniły się istotnie w obydwu grupach. Analiza regresji logistycznej wieloczynnikowej wykazała, że to irisina, jest najsilniejszym predyktorem masy urodzeniowej. Jest to nowo wykryta miękina i adipokina,

Ju

która powoduje przemianę białej tkanki tłuszczowej do brunatnej. Przeprowadzone przez Autorkę badania pokazały, że irisina jest czułym i specyficznym biomarkerem rozwoju makrosomii płodu, Autorka odnosi się do uzyskanych wyników również z rezerwą, twierdząc, że na podstawie tych badań trudno jednak formułować opinię o roli irisiny w rozwoju makrosomii. Nie jest Jej zdaniem wykluczone, że wysokie stężenia irisiny są mechanizmem kompensacyjnym, który zapobiega nadmiernemu wzrastaniu płodu. Kandydatka zwraca uwagę na ograniczenia tego badania, za jakie uważa umiarkowaną liczbę pacjentek oraz brak oceny insulinowrażliwości.

Celem kolejnego etapu badań Kandydatki była ocena roli chemokin i cytokin zaangażowanych w procesy angiogenezy, procesy zapalne i odpowiedź immunologiczną u ciężarnych z płodem z nieprawidłowym kariotypem (trisomią 21 chromosomu), opublikowanych w PLoS One, Fetal Diagn Ther oraz w Mediators Inflamm. Założenie pracy opierało się na przekonaniu, iż zmieniona regulacja genów 21 chromosomu u płodów z zespołem Downa może mieć odzwierciedlenie w osoczu matki, co może pozwolić na poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za pojawienie się obrazu klinicznego u dziecka oraz identyfikację potencjalnych biomarkerów nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej.

W pierwszym etapie badań oceniono stężenia wybranych 40 chemokin w obu grupach przy użyciu mikromacierzy białkowych. U pacjentek z płodem z trisomią 21 w porównaniu do ciężarnych z płodem z prawidłowym kariotypem wykazano istotnie wyższe stężenia chemokiny NAP-2 i niższe stężenia chemokin: HCC-4, IL-28A, IL-31, MCP-2. Ponadto w płynie owodniowym stwierdzono istotnie niższe stężenia 4 chemokin: 6CKine, ITAC, MCP-3 MIF i istotny wzrost stężeń: IP-10, MPIF-1 oraz NAP-2 u ciężarnych z płodem z trisomią 21 w porównaniu do grupy kontrolnej. Przeprowadzone analizy sugerują, zdaniem Kandydatki, że panel chemokin wykazujący obniżone stężenia HCC-4, IL-28A, IL-31 i MCP-2 oraz podwyższone stężenie NAP-2 u matki może stanowić potencjalny nieinwazyjny test diagnostyczny zespołu Downa u płodu.

Autorka podkreśla, że spośród zidentyfikowanych chemokin o zmienionej ekspresji w ciąży z płodową trisomią 21 należy szczególną uwagę zwrócić na dwa czynniki: IL-31 i NAP-2. Chemokina IL-31 ogrywa bowiem kluczową rolę w fizjologicznych procesach rozwoju neuronów, myocardium, układu immunologicznego, układu płciowego czy mięśniowego, do których uszkodzenia dochodzi u osób z zespołem Downa. Wyniki badań Autorki wykazały istotnie obniżone stężenie IL-31 w badanej grupie zarówno w osoczu



ciężarnych oraz w płynie owodniowym, co może sugerować udział tej chemokiny w rozwoju obrazu fenotypowego obserwowanego w zespole Downa.

Kandydatka podkreśla, że chemokinie NAP-2, której ekspresję wykazano w płodowych hepatocytach przypisuje się główną rolę w rozwoju hematopoezy, jak również prawidłowej syntezy czynników hormonalnych w komórkach trofoblastu i łożyska. Biorąc pod uwagę wyniki badań Autorki, które wykazały wysokie stężenia NAP-2 zarówno w osoczu ciężarnych, jak i w płynie owodniowym płodów z trisomią 21, należy przypuszczać, że hepatocyty płodów z zespołem Downa nadmiernie produkują NAP-2, czego efektem są obserwowane w zespole zaburzenia rozwojowe. Dr Zbucka-Krętowska podsumowuje jednak, że potwierdzenie tej hipotezy wymaga dalszych badań klinicznych.

W kolejnym etapie badań szlaków patogenetycznych u płodów z zespołem Downa Autorka podjęła próbę oceny roli czynników angiogennych i zapalnych przy zastosowaniu panelu 60 potencjalnych białek uczestniczących w procesach zapalnych i/lub angiogenezy (PLoS ONE2017). Autorka zwraca uwagę, że Obserwacje kliniczne sugerują, że u osobników z zespołem Downa istotnie rzadziej występują choroby zależne od procesów angiogenezy. Naukowcy postulują potencjalną rolę wysokiej aktywności endogennych inhibitorów angiogenezy.

W badaniach Kandydatki w grupie pacjentek z płodem z trisomią 21 przeprowadzone analizy wykazały istotnie statystycznie wyższe stężenia 5 czynników angiogennych we krwi: TGF β 1, angiostatyny, I-309, TGF β 3 oraz VEGF-D. Białka te są kodowane przez geny zlokalizowane na odpowiednio: 19,14,6,X oraz 17 chromosomie.

Autorka uważa, że spośród wymienionych czynników należy szczególną uwagę zwrócić na transformujące czynniki wzrostu beta 1 i 3 (TGF β 1, TGF β 1 jest czynnikiem, którego znaczenie w neurodegeneracji obserwowano na modelu zwierzęcym. Wysokie stężenia TGF β 1 opisywano także w chorobie Alzheimera oraz zespole Downa z towarzyszącą chorobą mieloproliferacyjną (Hattori i wsp.Br J Haematol. 2001).

Badania własne Autorki, czynników angiogennych w płynie owodniowym wykazały natomiast istotnie niższe stężenia 14 czynników angiogennych i zapalnych, w tym : leptyny, ANG-1, angiostatyny, EGF, IL-1 β , IL-4 , IL-12p40, MCP-2,MMP-1, MMP-9, PECAM-1, TGF α , VEGF-R2, VEGF-R3.

Należy podkreślić, że wyniki te są pionierskie na skalę światową , bowiem do tej pory nie było żadnych opublikowanych danych dotyczących ekspresji wymienionych czynników w płynie owodniowym.

Angiostatyna jest czynnikiem antyangiogennym i autorka podkreśla, że spodziewała się wyższego stężenia u ciężarnych z trisomią 21 u płodu. W uzyskanych wynikach stężenie angiostatyny było jednak obniżone zarówno w osoczu jak i płynie owodniowym, co Autorka komentuje, że prawdopodobnie inne mechanizmy są również zaangażowane w złożony proces rozwoju układu krwionośnego. Autorka uważa, że obniżone stężenie ANG-1 może być związane z nieprawidłowym rozwojem serca i układu krwionośnego w trisomii 21.

W analizowanych wynikach badań należy podkreślić potencjalne znaczenie obniżonego stężenia MCP-2. Wyniki tych analiz są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami w badaniach własnych. MCP-2 and MCP-3 należą bowiem do tej samej rodziny białek co HCC-4, które to białko już w poprzednim moim badaniu miało niższe stężenia w osoczu ciężarnych z trisomią 21. Wyniki te wydają się więc być spójne i wskazują na udział wymienionej rodziny białek w patogenezie zaburzeń w zespole Downa.

Wyniki prowadzonych przez Kandydatkę badań wykazały obniżone stężenie leptyny w płynie owodniowym, co może hipotetycznie, wg Autorki tłumaczyć mechanizm zaburzeń metabolicznych w zespole Downa.

Podsumowując, wyniki opisanych badań Kandydatka uważa, że zwiększają one wiedzę o czynnikach, które potencjalnie uczestniczą w patogenezie zaburzeń w trisomii 21. Autorka jeszcze raz podkreśla, że rozwój zaburzeń fenotypowych w zespole Downa ma bardzo złożoną patogenezę i wyniki Jej badań mogą być inspiracją do dalszych prac. Autorka podkreśla, że stosowany na całym świecie, opracowany przez zespół Profesora Kyprosa Nicolaidesa, nieinwazyjny test kalkulacji ryzyka trisomii 21 u płodu wykazuje czułość około 93%. Warto, więc rozważyć, zdaniem Kandydatki wykorzystanie zidentyfikowanych w Jej badaniach nowych biomarkerów zespołu Downa do oceny ryzyka, co być może zwiększyłoby czułość i swoistość testu.

W ostatniej pracy stanowiącej przedstawiane główne osiągnięcie naukowe poddano analizie potencjalne mechanizmy niekorzystnego wpływu ekspozycji na bisfenol A (BPA) na przebieg ciąży (**Chemosphere 2018**).

BPA jako substancja chemiczna, powszechnie stosowana w przemyśle, należy do grupy substancji zaburzających równowagę hormonalną tzw. „endocrinedisruptors”, która jak sugeruje szereg badań wywołuje niekorzystne efekty na zdrowie ludzi, w tym szczególnie na układ rozrodczy i rozwój płodu. Bisphenol A jest obecnie jedną z najbardziej powszechnych toksyn, na którą społeczeństwa krajów wysokorozwiniętych są ekspozowane. Autorka pisze, że wykazano, że BPA wpływa na aktywność estrogenów, androgenów, hormonów tarczycy, na receptory aktywacji proliferacji peroksysomów oraz aryłowe receptory węglowodorowe.

W swojej pracy dokonała kompleksowej oceny wpływu BPA na ciężarne przy ponownym zastosowaniu badań metabolomicznych. Badania te przeprowadziła w grupie kobiet ciężarnych, u których wykonano oznaczenia stężeń wolnej, skoniugowanej i całkowitej frakcji BPA. Zaobserwowała pozytywną korelację pomiędzy amidami kwasów tłuszczowych i stężeniami wolnego i całkowitego BPA. Amidy kwasów tłuszczowych są endogennymi kannabinoidami. Stężenia palmitoleamidu pozytywnie korelują ze stężeniem skoniugowanego BPA, natomiast stężenia lizofosfatydyloetanoloaminy 18:0 z wolnym BPA.

Badanie to po raz pierwszy wykazało potencjalny hamujący wpływ BPA na aktywność enzymu FAAH, co z kolei powoduje wzmożoną aktywność układu endokannabinoidów.

Autorka zauważa, że dotychczas opublikowane prace sugerowały potencjalną rolę endokannabinoidów w mechanizmie poronień. Przeprowadzone przez Kandydatkę badania po raz pierwszy łączą ekspozycję na BPA z niekorzystnym przebiegiem wczesnych ciąż poprzez zwiększoną aktywność endokannabinoidów.

W podsumowaniu uzyskanych wyników Autorka podkreśla, że

1. Obniżone stężenia związków lipidowych, takich jak fosfolipidy, lizofosfolipidy, monoacylglicerole czy metabolity witaminy D3 oraz podwyższone stężenie bilirubiny w pierwszym trymestrze ciąży mogą być związane z makrosomią płodu.
2. Irisina i fetuina-A są potencjalnymi wczesnymi markerami predykcyjnymi makrosomii.
3. Zmieniony profil chemokin w osoczu (wyższe stężenie NAP-2 i niższe stężenia HCC-4, IL-28A, IL-31, MCP-2) oraz w płynie owodniowym (niższe stężenia 6CKine, ITAC, MCP-3 MIF i wzrost stężeń: IP-10, MPIF-1 and NAP-2) stwierdzono u ciężarnych z płodową trisomią 21 w porównaniu do ciężarnych z prawidłowym płodem.
4. Wykazano zmieniony profil czynników angiogennych (wysokie stężenie czynników angiogennych: TGFβ1, TGFβ3, angiostatin, VEGF-D, i I-309) w osoczu ciężarnych z płodową trisomią 21 w porównaniu do ciężarnych z prawidłowym płodem.
5. Analiza wyników badań czynników angiogennych i zapalnych w płynie owodniowym wykazała istotnie niższe stężenia 14 z nich, w tym: leptyny, ANG-1, angiostatyny, EGF, IL-1β, IL-4, IL-12p40, MCP-2, MMP-1, MMP-9, PECAM-1, TGFα, VEGF-R2, VEGF-R3.

6. Mechanizm działania bisfenolu Au kobiet ciężarnych może być efektem jego bezpośredniego wpływu na modulację układu endogennych kanabinoidów.

Wnioski, jakie wyciągnęła ze swojego osiągnięcia to:

1. Badania metabolomiczne pozwalają na identyfikację grupy ciężarnych z wysokim ryzykiem makrosomii, u których wykluczono znane czynniki ryzyka makrosomii.
2. Irisina jest potencjalnym wczesnym biomarkerem wystąpienia makrosomii u płodu.
3. Chemokiny takie jak: NAP-2, HCC-4, IL-28A, IL-31 i MCP-2 mogą okazać się potencjalnymi czynnikami predykcijnymi trisomii 21 u płodu.
4. Zmieniona ekspresja czynników angiogennych w osoczu ciężarnych i płynie owodniowym stwarza nadzieję na ewentualną możliwość farmakologicznej regulacji procesów organogenezy i zmniejszenia ryzyka wad wrodzonych w zespole Downa.
5. Bisfenol A może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży poprzez aktywację układu endokannabinoidów.

W mojej ocenie wszystkie te elementy stanowią podstawę do stwierdzenia, że cykl prac przedstawiony, jako szczególne osiągnięcie naukowe dr Moniki Zbuckiej-Krętowskiej jest bardzo nowatorski i wnosi wiele nowych danych do naszej wiedzy o rozwoju płodu w jego najwcześniejszych tygodniach życia.

Działalność dydaktyczna Kandydatki

Kandydatka jest bardzo zaangażowana w nowoczesne prowadzenie dydaktyki akademickiej; ukończyła szkolenie „Podstawy techniki symulacji medycznej”, a także kurs „Instruktor symulacji wysokiej wierności”.

Prowadzenie zajęć dydaktycznych z położnictwa i ginekologii ze studentami V i VI roku rozpoczęła podczas Studiów Doktoranckich w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Obecnie prowadzi ćwiczenia na Wydziale Lekarskim na roku IV, V i VI oraz na Oddziale Nauczania w Języku Angielskim na roku V i VI. Dodatkowo prowadzi wykłady, seminaria i prelekcje z położnictwa i ginekologii na wydziale lekarskim, English Division, na kierunku Analityki oraz Położnictwa.

Od 2017 roku, po odbyciu stosownych kursów została włączona w szkolenie w zakresie Symulacji Medycznej i prowadzi ćwiczenia z położnictwa i ginekologii w Centrum Symulacji Medycznej, ze studentami kierunku lekarskiego i English Division. Do 2016 roku prowadziła również zajęcia Koła Naukowego przy Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej. Była promotorem pomocniczym pracy magisterskiej oraz wielokrotnie recenzentem prac magisterskich na kierunku analityki medycznej. Była promotorem pomocniczym pracy magisterskiej oraz wielokrotnie recenzentem prac magisterskich na kierunku analityki medycznej.

W posumowaniu mojej recenzji dorobku naukowego, dydaktyczno- organizacyjnego oraz osiągnięcia naukowego, opartego na cyklu publikacji, przedstawionych na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych przez dr n. med. Monikę Zbucką- Krętowską, chciałabym podkreślić, że

1. Kandydatka jest młodym, ale bardzo dojrzałym naukowcem, która swój warsztat naukowy przygotowała będąc w doskonałych ośrodkach w Polsce i zagranicą
2. Publikacje przedstawione, jako szczególne osiągnięcie są oparte na najnowocześniejszych metodach doświadczalnych (badania metabolomu płodu) i wnoszą wiele nowych danych do naszej wiedzy o rozwoju płodu i mogą stanowić inspirację dla dalszych badań, nie tylko zespołu, w którym pracuje Kandydatka.
3. Prace powstały we współpracy z innymi ośrodkami w kraju, co pokazuje, że Autorka potrafi nawiązywać współpracę naukową.
4. Kandydatka jest nie tylko systematycznie podnoszącym swoje kwalifikacje naukowcem, ale również lekarzem praktykiem, doskonale przygotowanym do zawodu; począwszy od bardzo dobrze zdanego egzaminu specjalizacyjnego z położnictwa i ginekologii, szkoleniu specjalizacyjnym z endokrynologii, poprzez liczne kursy doskonalące, szczególnie w dziedzinie ultrasonograficznej diagnostyce prenatalnej,
5. Kandydatka podnosi również systematycznie swoje umiejętności dydaktyczne w oparciu o najnowocześniejsze techniki nauczania.

Sylwetka dr n med. Moniki Zbuckiej- Krętowskiej, Jej doświadczenie w pracy klinicznej i dydaktycznej, a przede wszystkim Jej dorobek naukowy, którego zwieńczeniem jest szczególne osiągnięcie naukowe, w pełni upoważnia mnie do rekomendowania Jej osoby do uzyskania tytułu naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych zgodnie z art. 18 ust. 5 z dnia 14. marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki; (Dz.U. z 2017 poz. 1789).

Kierownik Kliniki Rozrodczości
Katedry Ginekologii, Położnictwa
i Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska

Poznań, 30.08. 2018

Prof. dr hab. Ewa Wender- Ożegowska

he