

Katowice, 26 lutego 2024 roku

Rektor

Wyższej Szkoły Medycznej

w Sosnowcu

dr hab. n. med. Bogdan Michalski, prof. WSM

Kanclerz

Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Rafała Iciek.

Recenzję przygotowano na podstawie:

1. Autoreferatu oraz podsumowania istotnej aktywności naukowej.
2. Analizy bibliometrycznej opracowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
3. Osiągnięcia naukowego pt. "Ocena ekspresji genów związanych ze wzrastaniem i rozwojem płodu w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1".

Pan Rafał Iciek jest adiunktem w Klinice Rozrodczości Ginekologiczno – Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Po zakończeniu studiów został słuchaczem studiów doktoranckich w latach 2006 – 2010 a po ich zakończeniu i obronie rozprawy doktorskiej pt.: „Polimorfizm genu leptyny i jej receptorów w ciąży powikłanej cukrzycą

typu 1” rozpoczął pracę zawodową na stanowisku asystenta w Klinice Położnictwa i Chorób Kobięcych Ginekologiczno – Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

W 2022 roku został Kierownikiem Centrum Diagnostyki Prenatalnej Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz w tym samym roku Zastępcą Koordynatora Medycznego Drugiego Oddziału Rozrodczości i Medycyny Perinatalnej Kliniki Rozrodczości.

W 2007 roku w ramach programu szkoleniowego opartego na wymianie międzynarodowej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, odbył 3-tygodniowy staż w Pracowni Ultrasonografii Prenatalnej *The Fetal Medicine Foundation, Christian Albrechts University* w Kilonii, pod kierunkiem profesora Constantina von Kaisenberga.

Zdobyta wiedza w trakcie studiów doktoranckich w latach 2006 – 2010 pod kierunkiem prof. Ewy Wender-Ożegowskiej i rozpoczęta współpraca naukowa w zakresie molekularnej diabetologii położniczej z prof. Przemysławem Mrozikiewiczem (Instytut Ochrony Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań) oraz z prof. Agnieszką Seremak-Mrozikiewicz (Pracownia Biologii Molekularnej, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny, Poznań) zaowocowała oryginalnymi artykułami dotyczącymi polimorfizmów genu leptyny oraz różnych adipokin w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1 oraz nadciśnieniem tętniczym.

Kontynuacja zainteresowań nad podłożem molekularnym i ekspresją łożyskową genów odpowiedzialnych za wzrastanie płodu i status metaboliczny ciężarnej w cukrzycy typu 1 oraz dalsza współpraca naukowa z prof. Przemysławem Mrozikiewiczem i prof. Agnieszką Seremak-Mrozikiewicz a także z prof. Przemysławem Mikołajczakiem z Katedry i Zakładu Farmakologii UM w Poznaniu ukierunkowała dr Rafała Iciek w badania nad ekspresją łożyskowych genów mogących mieć potencjalny wpływ zarówno na rozwój płodu, zaburzenia wzrastania, oraz status metaboliczny ciężarnej.

Dr Rafał Iciek, poza zrealizowanym grantem promotorskim *„Polimorfizm genu leptyny i jej receptora w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1”* (N N407 2783 33), jest wykonawcą zakończonych projektów: *Polimorfizmy genów czynnika wzrostu komórek śródbłonna (VEGF), enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), śródbłonkowej*

syntazy tlenu azotu (eNOS), oraz czynnik wzrostu łożyska (PIGF) w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1 oraz nadciśnieniem ciążowym”, jak i “Polimorfizmy wybranych genów kandydatów w cukrzycy typu 2 w populacji ciężarnych z cukrzycą ciążową – badanie związku z wykładnikami zespołu metabolicznego u matki oraz roli w etiopatogenezie fetopatii cukrzycowej”.

W ramach programów statutowych w Klinice Położnictwa i Chorób Kobietych UM w Poznaniu jest kierownikiem zakończonego badania: *„Łożyskowa ekspresja i stężenie osoczowe (krew matczyzna i pępowinowa) wisfatyny (PBEF), rezystyny (RSTN), leptyny (LEP), receptora leptyny (LEPR) w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową”* oraz wykonawcą czterech zakończonych projektów badawczych – *„Rola wisfatyny jako insulinomimetyka oraz homocysteiny i witaminy B12 oraz wpływ ich stężenia na przebieg ciąży powikłanej cukrzycą ciążową oraz nadciśnieniem ciążowym”, „Wpływ sterydoterapii (betametazonem/deksametazonem) stosowanej w celu stymulacji dojrzewania układu oddechowego u płodu w 24-34 tygodniu ciąży, na wartości przepływów naczyniowych krążenia maciczno-płodowego”, „Ocena przepływu w tętnicy wątrobowej (HA) i przewodzie żylnym (DV) u płodu w pierwszym trymestrze ciąży w predykcji aberracji chromosomowych”, oraz „Ocena przepływu w krążeniu wątrobowym oraz ultrasonograficznego obrazu nadnerczy u płodu w ciąży powikłanej cukrzycą”.*

Prowadzona działalność naukowa dr Rafała Iciek znajduje odbicie nie tylko w licznych publikacjach naukowych, ale także w dużym zaangażowaniu w działalności dydaktycznej i wychowawczej ze studentami i młodymi naukowcami. Już w trakcie studiów angażował się w działalność naukowo-dydaktyczną Studenckiego Towarzystwa Naukowego (STN) oraz Studenckich Kół Naukowych (SKN) przy Katedrze Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej oraz przy Klinice Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych ówczesnej Akademii Medycznej w Poznaniu. W latach 2003-2005 byłem Członkiem Zarządu Studenckiego Towarzystwa Naukowego, w ramach którego koordynował organizację pierwszego Obozu Naukowo-Szkoleniowego w Kołobrzegu w 2003 i pierwszej Konferencji Studenckiej „Postępy w Medycynie Perinatalnej” w 2004.

W trakcie studiów doktoranckich a następnie jako pracownik w Klinice Rozrodczości Ginekologiczno – Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu był zaangażowany w organizację zaplecza naukowego Katedry i z sukcesem wziął udział w pracach komitetów

organizacyjnych i naukowych wielu konferencji inicjując jednocześnie szereg projektów naukowych nagrodzonych trzykrotnie Nagrodą Zespołową Naukową JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w roku akademickim 2011/2012, 2014/2015 oraz w roku 2016.

W 2014 roku na międzynarodowej konferencji Diabetic Pregnancy Study Group (DPSG) w Budapeszcie został laureatem nagrody za całokształt dotychczasowych prac nad cukrzycą w ciąży.

W latach 2013-2022 był osobą odpowiedzialną za organizację dydaktyki studentów w Klinice Położnictwa i Chorób Kobiety Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu a od 2022 roku jest osobą współodpowiedzialną za organizację dydaktyki studentów w Klinice Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Od 2007 roku nie tylko prowadzi zajęcia ze studentami, jest współorganizatorem kilkudziesięciu kursów i warsztatów on-line z zakresu Położnictwa, Ginekologii oraz Perinatologii w ramach Sekcji USG PTGiP, Samsung Euromed Polska, Prenatal Projekt, Kinderkraft, Forum Media Polska, Medvisa i Alfakonferencje.

Dr Rafał Iciek jest współautorem cyklu płyt edukacyjnych DVD zawierających pełen zakres wiedzy na temat badania ultrasonograficznego płodu – „Badania ultrasonograficzne live” – cykl 5 płyt DVD – Forum Media Polska oraz „Ciekawe przypadki w diagnostyce ultrasonograficznej w Położnictwie i Ginekologii” – cykl 5 płyt DVD - Forum Media Polska.

Podsumowując dorobek naukowy dr n. med. Rafała Iciek oceniam go jako bardzo harmonijny i wielotorowy rozwój zarówno naukowy, zawodowy jak i dydaktyczny.

Działalność naukowa

Dr n. med. Rafał Iciek jest współautorem **50** publikacji naukowych oraz **19** doniesień zjazdowych o sumarycznym *Imact Factor* według listy *Journal Citation Reports* (JCR) 31,261. W pełnym zestawieniu publikacji oraz oceny dorobku naukowego na stopień naukowy doktora habilitowanego jest **21** prac oryginalnych o sumarycznym *Imact Factor* według listy *Journal Citation Reports* (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania **25,883**, w tym jest współautorem **3** prac oryginalnych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego o sumarycznym *Impact Factor* – **7,130**. Dr n. med. Rafał Iciek jest autorem **19** prac poglądowych o sumarycznym *Imact Factor* – **5,378**, **10** rozdziałów

w podręcznikach krajowych oraz **8** doniesień zjazdowych zagranicznych i **11** krajowych, oraz 3 opisów przypadków o sumarycznym *Imact Factor* – 6,334 i 9 w czasopiśmie bez *Imact Factor*.

Liczba cytowań według *Web of Science* (WoS) wynosi **212**, Indeks Hirscha według *Web of Science* (WoS) wynosi **9**.

Przedstawiony do oceny dorobek naukowy dr n. med. Rafała Iciek świadczy o wyraźnym ukierunkowaniu zainteresowań badawczych które można wpisać w jeden główny obszar naukowego poznania, jakim jest analiza **polimorfizm genu leptyny i jej receptorów oraz różnych adipokin w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą typu 1 i nadciśnieniem**.

Wyniki badań i wnioski wynikające z przeprowadzonych badań podsumowano w trzynastu publikacjach, w których dr Rafał Iciek jest współautorem i należą do nich publikacje wymienione w rozdziale 4.1 dokumentu „Wykaz osiągnięć naukowych ... stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny i wymienię tylko kilka spośród nich - Iciek R, Gutaj P, Królik S, Kurzawińska G, Bogacz A, Seremak-Mrozikiewicz A, Mikołajczak P, Brązert J, Wender-Ożegowska E. Association of low placental growth factor gene expression with maternal and neonatal outcomes in type 1 diabetes: a single center, cross-sectional study. *Clin Diabetol* 2023; 12: 38-44, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E, Bogacz A, Iciek R, Mikołajczak P, Brązert J. An observational study of the risk of neonatal macrosomia, and early gestational diabetes associated with selected candidate genes for type 2 diabetes mellitus polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus. *Ginek Pol* 2018; 89, 705-710, Wender-Ożegowska E, Zawiejska A, Iciek R, Brązert J. Concentrations of eNOS, VEGF, ACE and PlGF in maternal blood as predictors of impaired fetal growth in pregnancy complicated by gestational hypertension/preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2015; 34: 17-23, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E, Iciek R, Brązert J. Concentrations of endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor and placental growth factor in maternal blood and maternal metabolic status in pregnancy complicated by hypertensive disorders. *J Hum Hypertens* 2014; 28, 670-676.

Opis osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym

Z punktu widzenia formalnego przedstawiony jako osiągnięcie naukowe cykl trzech prac spełnia kryteria wymagane w procesie habilitacyjnym. Należy zwrócić uwagę na opublikowanie każdej z prac w czasopiśmie z IF oraz na sumaryczny *Impact Factor* całego cyklu równy **7,130**. W pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr Rafał Iciek jest 3-krotnie pierwszym autorem a Jego wkład w powstanie prac polegał na stworzeniu koncepcji badania, kwalifikacji pacjentek oraz podpisywaniu świadomych zgód i osobistym zebraniu materiału do badań (biopsja łożyska po porodzie); opracowaniu metodyki części klinicznej, uzyskaniu finansowania, wykonywaniu części badań laboratoryjnych, analizie uzyskanych wyników i współudziale w ich opracowaniu, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, przygotowaniu części odpowiedzi na recenzje, wprowadzeniu korekt w ostatecznej części manuskryptu. Dodatkowo dr Rafał Iciek spełnił obowiązek i przedłożył oświadczenia wszystkich współautorów, którzy określili swój udział i wyrazili zgodę na wykorzystanie poszczególnych publikacji do osiągnięcia naukowego dr n. med. Rafała Iciek.

Heterogenność każdej choroby przewlekłej w tym cukrzycy jest paradygmatem we współczesnym podejściu do diagnostyki i leczenia ciężarnej z cukrzycą typu 1. Cukrzyca ciężarnych jest chorobą heterogenną nie tylko z powodu różnego stopnia zaburzeń metabolicznych towarzyszących tej chorobie ale przede wszystkim z powodu niezwykle zróżnicowanych zaburzeń szlaków metabolicznych w komórkach kobiety ciężarnej, rozwijającego się płodu i łożyska i wykazują wyraźną odmienność genetyczną i fenotypową tych komórek w zależności od stanu klinicznego kobiety i czasu trwania ciąży.

Dr Iciek we wstępie zaznacza, że ciąża powikłana cukrzycą, zwłaszcza typu 1, stanowi problem interdyscyplinarny, angażujący wielospecjalistyczny zespół obejmujący położnika, perinatologa, diabetologa, dietetyka oraz psychologa. Dlatego w chwili obecnej, kładzie się szczególny nacisk na odpowiednie przygotowanie ciężarnej do zajścia w ciążę.

Diagnostyka molekularna w chorobach przewlekłych zaczyna być nieodzownym elementem współczesnej diagnostyki i terapii a najlepszym przykładem jest choroba

nowotworowa, w której doświadczamy bieżąco zmieniających się standardów postępowania na podstawie oceny ekspresji genów.

Wśród wielu potencjalnych mechanizmów nadmiernego wzrastania płodu, czynnik łożyskowy w grupie ciężarnych z niepowikłanym typem 1 cukrzycy, a zwłaszcza łożyskowa ekspresja niektórych cytokin takich jak: łożyskowy naczyniowy czynnik wzrostu (placental Vascular Endothelial Growth Factor, pl_VEGF), Wistatyna (placental Pre-Beta Factor, pl_PBEF) czy łożyskowa konwertaza angiotensyny (placental Angiotensin Converting Enzyme, pl_ACE) jak dotąd nie została ściśle określona – stąd stały się one przedmiotem badawczym niniejszego opracowania.

Przedstawiony do oceny cykl prac składających się na osiągnięcie naukowe pt.: „Ocena ekspresji łożyskowej genów związanych ze wzrastaniem i rozwojem płodu w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1” jest realizacją założonego celu, u podstaw którego jest hipoteza, że ekspresja naczyniowego czynnika wzrostu (pl_VEGF), genu enzymu konwertującego angiotensynę (pl_ACE), oraz genu łożyskowego wisfatyny (pl_PBEF) w innych niż cukrzyca typu 1 powikłaniach ciąży (nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy) może mieć potencjalny związek ze stopniem nasilenia tych powikłań u ciężarnej oraz u płodu. W przedstawionym osiągnięciu badawczym założono, iż łożyskowa ekspresja wymienionych genów może być modyfikowana przez stan metaboliczny ciężarnej z typem 1 cukrzycy, a zwłaszcza przez stopień wyrównania glikemii. Ponadto założono, iż u ciężarnych chorujących na typ 1 cukrzycy mogą rozwijać się zaburzenia wzrastania płodu w zależności stopnia ekspresji badanych genów. Jak dotąd nie zweryfikowano przedstawionej hipotezy badawczej w tak zdefiniowanej grupie badawczej, wobec czego stała się ona przedmiotem niniejszego osiągnięcia naukowego.

W takim znaczeniu przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe jest niezwykle nowatorskie.

Głównym celem przedstawionego badania była ocena łożyskowej ekspresji genów związanych zarówno z naczynio tworzeniem jak i kontrolą metaboliczną w łożysku kobiet ciężarnych chorujących na cukrzycę typu 1 bez współistniejących dodatkowych powikłań, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz stan przedrzucawkowy. Dodatkowym celem było określenie roli tych genów w rozwoju płodu, w szczególności ich wpływu na jego wzrastanie, z wyrównaniem metabolicznym i stanem noworodka.

Dla realizacji głównego celu pracy dr Rafał Iciek zaproponował trzy cele szczegółowe:

- określenie związku łożyskowej ekspresji genów: naczyniowego czynnika wzrostu (pl_VEGF), genu enzymu konwertującego angiotensynę (pl_ACE), oraz genu łożyskowego wisfatyny (pl_PBEF) z wyrównaniem metabolicznym w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą typu 1,
- określenie związku łożyskowej ekspresji genów: naczyniowego czynnika wzrostu (pl_VEGF), genu enzymu konwertującego angiotensynę (pl_ACE) oraz genu łożyskowego wisfatyny (pl_PBEF) ze wzrastaniem płodu w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą typu 1,
- określenie związku łożyskowej ekspresji genów: naczyniowego czynnika wzrostu (pl_VEGF), genu enzymu konwertującego angiotensynę (pl_ACE) oraz genu łożyskowego wisfatyny (pl_PBEF) ze stanem noworodka po porodzie.

W pierwszej publikacji dr Rafał Iciek przeanalizował profil ekspresji łożyskowego naczyniowego czynnika wzrostu (pl_VEGF) w grupie 65 ciężarnych z typem 1 cukrzycy, wyselekcjonowanej wg protokołu opieki nad ciężarnymi z cukrzycą zgodnego z Rekomendacjami Sekcji Cukrzycy i Chorób Metabolicznych Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

W podgrupie ciężarnych, które urodziły płód z nadmierną masą ciała (LGA) zaobserwował najwyższy odsetek hemoglobiny glikowanej w porównaniu do pacjentek, które urodziły płody o prawidłowej (AGA) i niższej (SGA) masie urodzeniowej. W grupie pacjentek z LGA wykazał zarówno najwyższą łożyskową ekspresję pl_VEGF w porównaniu do pozostałych podgrup ciężarnych, jak i najwyższą masę łożysk w porównaniu do odpowiednio ciężarnych z AGA oraz z SGA u płodu.

W najlepiej dopasowanym modelu objaśniającym dr Rafał Iciek wykazał wpływ łożyskowej ekspresji pl_VEGF na masę urodzeniową noworodka. Ten sam model MRM zastosowany w całej podgrupie ciężarnych z cukrzycą typu 1 jak również zastosowany oddzielnie dla podgrup z AGA oraz SGA, nie wykazał wpływu łożyskowej ekspresji VEGF na masę urodzeniową noworodka.

W drugim modelu MRM dr Rafał Iciek podjął próbę określenia wpływu czynników metabolicznych (średnia dobowa glikemia, HbA_{1c}, profil lipidowy, matczyne BMI)

i udokumentował, iż istotny wpływ na łożyskową ekspresję VEGF miała HbA1C oraz średnia dobowa glikemia w 3 trymestrze ciąży. Wykazał ponadto pozytywną korelację pomiędzy tymi parametrami, natomiast żaden z parametrów metabolicznych z pierwszego ani drugiego trymestru ciąży nie miał wpływu na ekspresję łożyskową VEGF. Uzyskane wyniki badań wskazują, iż przewlekła hyperglikemia u ciężarnej z typem 1 cukrzycy indukuje łożyskową odpowiedź pod postacią nadekspresji VEGF. Oba zjawiska prowadzą do nadmiernego wzrastania płodu i w konsekwencji makrosomii płodu. Najistotniejszy wpływ na to zjawisko miała nieprawidłowa kontrola glikemii w trzecim trymestrze ciąży.

Na uwagę zasługuje fakt, że niniejsze opracowanie dr Rafała Iciek jest pierwszą próbą określenia związku łożyskowej ekspresji VEGF z rozwojem płodu i kontrolą metaboliczną w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1 bez dodatkowych powikłań ciąży.

Przedstawiony wynik jest nie tylko unikatowy dla populacji polskich ciężarnych z cukrzycą typu 1, ale stanowi poważną podstawę diagnostyczną w medycynie spersonalizowanej tej populacji z podwyższonym ryzykiem urodzenia płodu z LGA.

Dr n. med. Rafał Iciek w przedstawionej pracy nie tylko opisał, zastosował i potwierdził znaczenie nowatorskiej techniki analizy molekularnej w rutynowej diagnostyce cukrzycy ciężarnych, ale przede wszystkim potwierdziła w badaniu heterogenność tej choroby. Zjawisko to poważnie implikuje w nowe spojrzenie na profilaktykę, diagnostykę i prowadzenie ciężarnej z cukrzycą. Wyniki tej pracy mają niepodważalne znaczenie w rozwijaniu leczenia spersonalizowanego w perinatologii.

Kontynuacją badań jest druga publikacja – “Low placental visfatin expression is related to impaired glycaemic control and fetal macrosomia in pregnancies complicated by type 1 diabetes”. Dr Rafał Iciek podjął próbę przeanalizowania profilu ekspresji łożyskowej wisfatyny (pl_PBEF) jako potencjalnego insulinomimetycznego czynnika regulatorowego w analogicznej grupie ciężarnych z typem 1 cukrzycy wyselekcjonowanej wg podanego powyżej klucza. Dr Rafał Iciek założył, że łożyskowa ekspresja wisfatyny może mieć wpływ na wzrastanie płodu – nie poznano jak dotąd jej roli w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1. Najistotniejszym wnioskiem płynącym z tego

badania był fakt stwierdzenia najniższej łożyskowej ekspresji wisfatyny w grupie ciężarnych, które urodziły płody z LGA, w porównaniu do płodów AGA i SGA. Jednocześnie podgrupa ta charakteryzowała się najgorszym wyrównaniem metabolicznym w trzecim trymestrze. W kolejnym etapie pracy podjął próbę określenia: które z parametrów metabolicznych z przebiegu ciąży wpływają na łożyskową ekspresję wisfatyny. W skonstruowanym modelu regresji wielokrotnej (MRM) Habilitant zdefiniował zmienne objaśniające – parametry metaboliczne w trzecim trymestrze ciąży: średnia dobowa glikemia, HbA1C, cholesterol całkowity, LDL, HDL oraz masy ciała BMI. W najlepiej dopasowanym modelu MRM w tej podgrupie ciężarnych potwierdzono jedynie wpływ HbA1C na łożyskową ekspresję pl_PBEF, natomiast takie parametry jak średnia dobowa glikemia, cholesterol całkowity oraz frakcje LDL i HDL pozostawały bez wpływu na badane zjawisko.

Niniejsze opracowanie jest pierwszą próbą określenia związku łożyskowej ekspresji pl_PBEF z rozwojem płodu i kontrolą metaboliczną w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1 bez dodatkowych powikłań ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem płodów z makrosomią.

Muszę potwierdzić, że najistotniejszym osiągnięciem tego projektu które może zostać wykorzystane w przyszłości było zastosowanie przez Habilitanta czułych i wiarygodnych analiz wieloczynnikowych. Należy zauważyć wielką wiedzę naukową i cierpliwość badacza dr n. med. Rafała Iciek, ponieważ wybór czułych i wiarygodnych testów jest zadaniem bardzo trudnym i wymagającym dużej praktyki zawodowej. Jak widać na podstawie tej publikacji dr Rafał Iciek wszystkie te cechy posiada.

W kolejnej publikacji autor zauważa, że układ Renina-Angiotensyna jest związany z rozwojem stanu przedrzucawkowego, SGA i jest jednym z podstawowych mechanizmów kontroli ciśnienia tętniczego, równowagi wodno-elektrolitowej, oraz łożyskowej angiogenezy i przepływ krwi w trofoblaście, przeprowadził analizę ekspresji mRNA ACE w grupie ciężarnych z cukrzycą typu 1.

Wykazał również, że w całej podgrupie ciężarnych z cukrzycą typu 1 łożyskowa ekspresja mRNA ACE była najniższa w grupie ciężarnych z płodami SGA w porównaniu do grupy ciężarnych, które urodziły płody AGA i LGA.

Co ciekawe, autor ze wsp. udokumentował wzrastające stężenie osoczowego ACE w przebiegu ciąży, zarówno w całej podgrupie ciężarnych jak i po uwzględnieniu podziału ze względu na szacowaną masę płodu. Natomiast nie zaobserwował istotnych różnic w osoczowym stężeniu ACE w poszczególnych trymestrach ciąży pomiędzy tymi grupami. W podgrupie ciężarnych z płodami SGA udokumentował także dodatnią korelację osoczowego ACE z matczynym BMI w trzecim trymestrze ciąży.

Dr Rafał Iciek zaobserwował, że jedynie w grupie ciężarnych z płodami SGA (w odróżnieniu od ciężarnych z płodami AGA i LGA) istnieje korelacja pomiędzy niektórymi zmiennymi opisującymi status ciężarnej w trzecim trymestrze ciąży i w kolejnym etapie badań przedstawił, które z tych zmiennych mogą wpływać na łożyskową ekspresję mRNA ACE.

W szerokim modelu regresji wielorakiej (MRM) uwzględniając takie zmienne jak osoczowe stężenie ACE, HbA1C, średnią dobową glikemię, średnie wartości ciśnienia tętniczego w trzecim trymestrze ciąży – udokumentował, iż wpływ na łożyskową ekspresję ACE w tej podgrupie ciężarnych miały: osoczowe stężenie ACE w trzecim trymestrze ciąży oraz matczyny BMI w trzecim trymestrze ciąży.

Co istotne, na co wskazał autor, żadna ze zmiennych opisujących status metaboliczny ciężarnej (średnia glikemia, HbA1C, profil lipidowy) – nie wykazały wpływu na łożyskową ekspresję mRNA ACE.

Jest to pierwsza, jak dotąd, obserwacja dokumentująca niezależny od wyrównania metabolicznego wpływ łożyskowej ekspresji ACE na rozwój płodu w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1, bez innych objawów dysfunkcji łożyska. Uzyskane wyniki przez dr Rafała Iciek nie tylko potwierdzają heterogenność przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą typu 1, ale przede wszystkim są kolejnym cennym wkładem w poznanie polskiej populacji ciężarnych z tym powikłaniem i możliwość zaplanowania odpowiednich działań profilaktycznych.

Wyniki tej pracy i wcześniej diskutowanych rzucają nowe światło na obowiązujące standardy diagnostyki i profilaktyki w populacji kobiet z cukrzycą typu 1. Habilitant w pracy tej ponownie zwraca uwagę na heterogenność cukrzycy w całej populacji kobiet.

Wyjątkowa praca z wielkimi wskazaniemiami praktycznymi.

Podsumowując ten cykl trzech prac, należy stwierdzić, że jest on bardzo spójny i wnosi niezwykle istotne informacje dotyczące głębszego poznania obrazu klinicznego cukrzycy typu 1 w ciąży. Większość tych spostrzeżeń to oryginalne wyniki, wzbogacające literaturę przedmiotu. Widać, że autor bardzo dobrze porusza się w tej dziedzinie i jest tu ekspertem nie tylko krajowym, ale także międzynarodowym.

Nie do przecenienia są wyniki prac potwierdzających znaczącą rolę diagnostyki molekularnej w rozpoznaniu i dalszym prowadzeniu ciężarnej z cukrzycą typu 1 wskazując na możliwość nowoczesnego podejścia diagnostycznego w cukrzycy ciężarnych. Z wielką przyjemnością stwierdzam, że oceniane osiągnięcie naukowe jest nowatorskim opracowaniem o znaczących walorach praktycznych.

Według mnie jedną z największych wartości tych prac jest zwrócenie uwagi na niedoceniany i nierozumiany przez wielu klinicystów heterogeny charakter cukrzycy ciężarnych. Ciężarna z cukrzycą to nie tylko zbiór trzech genotypów – kobiety, płodu i łożyska, ale zbiór kilku, jak nie kilkunastu fenotypów komórek odmiennie reagujących nie tylko na stosowane leczenie według obowiązujących standardów, ale związanych z wieloma czynnikami epigenetycznymi wpływających na funkcjonowanie naszego genotypu.

Tak duży dorobek naukowy dr n. med. Rafała Iciek osiągnięty w krótkim czasie po obronie pracy doktorskiej był możliwy dzięki połączeniu pasji i mrówczej pracowitości oraz umiejętności współpracy z naukowcami wielu dziedzin nauk medyczno-przyrodniczych.

Wnioski

Jako recenzent, który wnikliwie zapoznał się z treścią przedstawionego mi do oceny cyklu prac stanowiący osiągnięcie naukowe oraz pozostały dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Rafała Ićko spełnia wymogi do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie dr n. med. Rafała Iciek do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Równocześnie z pełną odpowiedzialnością wnioskuję o **wyróżnienie** tej pracy ze względu na unikalną tematykę, jak i całość prac badawczych, wykonanych i przejrzycie przedstawionych przez Habilitanta. Z przyjemnością stwierdzam,

że przedstawiony do oceny cykl prac stanowiący osiągnięcie wyraźnie przewyższa przeciętne wymagania stawiane pracom o ubieganie się o tytuł doktora habilitowanego ze względu na nowoczesność tematu, użytej metodyki i dojrzałego sposobu interpretacji wyników o jak wspomniano możliwych implikacjach praktycznych w klinice.

Tematyka badawcza przedstawionego do oceny cyklu prac stanowi unikalny wycinek światowych badań nad cukrzycą ciężarnych, dając szerokie możliwości praktycznego wykorzystania tej wiedzy w medycynie spersonalizowanej. Ponadto na wyróżnienie zasługuje bardzo wysoki poziom badań z zakresu biologii molekularnej zaprezentowany w pracach oraz biegłość i wnikliwość dr n. med. Rafała Iciek w interpretacji wyników prezentowanej szerokiej gamie analiz molekularnych.

Rektor

Wyższej Szkoły Medycznej w Sosnowcu

dr hab. n. med. Bogdan Michalski, prof. WSM