

Ocena osiągnięcia naukowego Dr n. med. Rafała Ićka „**OCENA EKSPRESJI ŁOŻYSKOWEJ GENÓW ZWIĄZANYCH ZE WZRASTANIEM I ROZWOJEM PŁODU W CIĄŻY POWIKŁANEJ CUKRZYCĄ TYPU 1**”

w postępowaniu habilitacyjnym.

Doktor nauk medycznych Rafał Iciek jest absolwentem Wydziału Lekarskiego I Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (2004 r.). W latach 2006-2010 był słuchaczem studiów doktoranckich w Klinice Położnictwa i Chorób Kobięcych Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Stopień doktora nauk medycznych nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego I UM w Poznaniu uzyskał w 2010 r. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Polimorfizmy genu leptyny i jej receptora w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1”. Prowadził badania naukowe, czego wyrazem jest 50 prac oryginalnych, poglądowych oraz rozdziałów w podręcznikach (z tego 15 w czasopiśmie z IF). Zgodnie z analizą bibliometryczną dorobku naukowego: Impact Factor wynosi 31.261. Liczba cytowań według bazy Web of Science All Databases (bez autocytowań): 187, indeks Hirscha: 9. Osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl 3 publikacji naukowych pod wspólnym tytułem „OCENA EKSPRESJI ŁOŻYSKOWEJ GENÓW ZWIĄZANYCH ZE WZRASTANIEM I ROZWOJEM PŁODU W CIĄŻY POWIKŁANEJ CUKRZYCĄ TYPU 1”. Przedstawiony do recenzji cykl stanowią 3 prace oryginalne. Łączny IF cyklu wynosi 7.130, punktacja MEiN = 150/240, liczba cytowań = 19. We wszystkich publikacjach dr Rafał Iciek jest pierwszym autorem.

Ciąża powikłana cukrzycą jest problemem interdyscyplinarnym, angażującym wielospecjalistyczny zespół. Kobiety chorujące na cukrzycę typu 1 powinna być leczona w ośrodkach referencyjnych. Prawidłowo kontrolowana cukrzyca w ciąży oraz w okresie przedkoncepcyjnym skutkuje zmniejszeniem wad płodu oraz ryzyka obumarcia we wczesnej ciąży. Dotychczas nie zostały poznane dokładne mechanizmy zaburzeń wzrostu płodu w ciąży powikłanej cukrzycą. Celem badań dr Rafała Ićka była ocena czynników mogących mieć wpływ na mechanizmy nadmiernego wzrostu płodu. Badania zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną działającą przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 558/17).

Założeniem badawczym w przedstawionym osiągnięciu było, że łożyskowa ekspresja badanych genów może być modyfikowana przez stan metaboliczny ciężarnej niepowikłaną cukrzycą typu I. Celem badań było także sprawdzenie czy u ciężarnych chorujących na typ 1 cukrzycy mogą rozwijać się zaburzenia wzrastania płodu w zależności od stopnia ekspresji badanych genów.

3 cele szczegółowe cyklu to:

- określenie związku łożyskowej ekspresji genów: naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF), genu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) oraz genu łożyskowego wisfatyny (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 naczyniowego czynnika wzrostu (pl_VEGF), genu enzymu konwertującego angiotensynę (pl_ACE) oraz genu łożyskowego wisfatyny (pl_PBEF) ze stanem noworodka po porodzie.

Grupa badana została podzielona na 3 *podgrupy* w zależności od wagi płodu w stosunku do wieku ciążowego w okresie okołoporodowym: SGA – Small for Gestational Age (poniżej 10 percentyla), AGA – Appropriate for Gestational Age (pomiędzy 10-95 percentylem), LGA – Large for Gestational Age (powyżej 95 percentyla). Trzy prace oryginalne przedstawione do oceny cyklu opierają się na grupach badanych 65-67 kobiet ciężarnych z cukrzycą typu I. Grupę badaną oraz czas obserwacji uważam za mocne strony tych publikacji.

Pierwsza praca cyklu pt. „Placental vascular endothelial growth factor expression in pregnancies complicated by type 1 diabetes” (J. Physiol. Pharmacol. 2014: Vol. 65, nr 4, s. 577-583. Impact Factor: 2.386 Punktacja MEiN: 25.000/70.000).

Interesującą obserwacją wynikającą z tej pracy jest wykazanie, że ciężarne z typem 1 cukrzycy, które urodziły płody LGA charakteryzowały się najgorszym wyrównaniem metabolicznym w okresie okołoporodowym oraz najwyższym stężeniem hemoglobiny glikowanej. W grupie pacjentek LGA stwierdzono także najwyższą łożyskową ekspresję pl_VEGF w porównaniu do pozostałych podgrup ciężarnych, a także najwyższą masę łożysk. W badaniu zidentyfikowano, które z badanych czynników w przebiegu ciąży mogą wpływać na łożyskową ekspresję VEGF. Skonstruowano modele regresji wielokrotnej (MRM), gdzie ww. parametry zostały użyte jako zmienne objaśniające. W najlepiej dopasowanym modelu objaśniającym wykazano wpływ łożyskowej ekspresji VEGF (pozytywna korelacja) na masę urodzeniową noworodka. Uzyskane wyniki badań wskazały, iż przewlekła hyperglikemia u ciężarnej z typem 1 cukrzycy indukuje łożyskową odpowiedź pod postacią nadekspresji VEGF. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono iż oba zjawiska prowadzą do nadmiernego wzrastania płodu i w konsekwencji makrosomii płodu. Najistotniejszy wpływ na to zjawisko

miała nieprawidłowa kontrola glikemii w 3 trymestrze ciąży. Recenzowana praca była *pierwszą próbą określenia związku łożyskowej ekspresji VEGF z rozwojem płodu i kontrolą metaboliczną w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1 bez dodatkowych powikłań ciąży.*

W kolejnej pracy w ocenianym cyklu pt. "Low placental visfatin expression is related to impaired glycaemic control and fetal macrosomia in pregnancies complicated by type 1 diabetes" (J. Physiol. Pharmacol. 2018: Vol. 69, nr 1, s. 61-66. Impact Factor: 2.544 Punktacja MEiN: 25.000/70.000) analizowano profil ekspresji łożyskowej wisfatyny jako potencjalnego, insulinomimetycznego czynnika regulatorowego, w analogicznej grupie ciężarnych z typem 1 cukrzycy. Najciekawszą obserwacją wynikającą z przeprowadzonego badania było stwierdzenie najniższej łożyskowej ekspresji wisfatyny w grupie ciężarnych, które urodziły płody z LGA, porównaniu do płodów AGA i SGA. W pracy analizowano także które z parametrów metabolicznych z przebiegu ciąży wpływają na łożyskową ekspresję wisfatyny. W najlepiej dopasowanym modelu MRM w tej podgrupie ciężarnych potwierdzono jedynie wpływ hemoglobiny glikowanej na łożyskową ekspresję wisfatyny. Stwierdzono, że średnia dobowa glikemia, cholesterol całkowity oraz frakcje LDL i HDL pozostawały bez wpływu na badane zjawisko. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono iż przewlekła matczyzna hyperglikemia wpływa na zmniejszenie łożyskowej ekspresji wisfatyny, co może być przyczyną wiodącą do makrosomii płodu. Publikacja ta była pierwszą określającą związek łożyskowej ekspresji wisfatyny z rozwojem płodu i kontrolą metaboliczną w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1.

W trzeciej pracy z cyklu pt. "Low placental angiotensin-converting enzyme (ACE) expression is related to fetal SGA but not to metabolic control in type 1 diabetic pregnancies" (J. Physiol. Pharmacol. 2022: Vol. 73, nr 2, s. 577-583. IF: 2,589 Pkt. Min. Nauki: 100) oceniano rolę łożyskowej ekspresji genu enzymu konwertującego angiotensynę w podgrupie ciężarnych z typem 1 cukrzycy, bez współistniejących powikłań. W tej pracy podjęto próbę oceny łożyskowej ekspresji ACE i jej związku z wyrównaniem metabolicznym w przebiegu ciąży oraz wzrastaniem płodu oraz ocena osoczkowego ACE. Wykazano niższą ekspresję łożyskową mRNA ACE w grupie ciężarnych z płodami SGA. Nie wykazano istotnych różnic w osoczkowym stężeniu ACE w poszczególnych trymestrach ciąży pomiędzy badanymi podgrupami. Ciekawą obserwacją było wykazanie dodatniej korelacji osoczkowego ACE z matczynym BMI w 3 trymestrze ciąży podgrupie ciężarnych z płodami SGA. Na podstawie uzyskanych wyników i analizy statystycznej wykazano niezależny od wyrównania metabolicznego wpływ łożyskowej ekspresji ACE na rozwój płodu w ciąży powikłanej cukrzycą typu 1, bez innych objawów dysfunkcji łożyska.

Wyniki badań w cyklu prac Dr Rafała Ićka wnoszą istotne informacje na temat łożyskowej genów odpowiedzialnych za metabolizm i naczyniotworzenie. Wyniki badań jednocześnie implikują ważne informacje mogące mieć zastosowanie w diagnostyce, profilaktyce i doborze odpowiedniej terapii u pacjentek z cukrzycą typu I w ciąży.

Podsumowanie cyklu prac Dr Rafała Ićka stanowią wnioski, które w pełni odpowiadają postawionym celom oraz uzyskanym wynikom. Wszystkie wnioski stanowią niewątpliwie istotny wkład w poznanie patomechanizmu nieprawidłowego wzrastania płodu w ciąży powikłanej cukrzycą typu pierwszego.

Wszystkie prace z cyklu publikacji Dr Rafała Ićka zostały napisane poprawnie pod względem formalno-językowym oraz stylistycznym. Oceniając metodykę, należy stwierdzić, że została ona zaplanowana w sposób prawidłowy. Zarówno zastosowane metody badawcze jak i narzędzia badawcze nie budzą żadnych zastrzeżeń. Otrzymane wyniki zostały poddane prawidłowej analizie statystycznej. Dobór literatury zarówno we wstępie prac oraz w dyskusji świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu oraz samodzielności naukowej autora. Szczególnie dyskusja w poszczególnych pracach zasługuje na wyróżnienie, ponieważ autor w sposób krytyczny odniósł się do wyników swoich badań w aspekcie prawidłowo dobranego piśmiennictwa, co świadczy o umiejętności wykorzystania źródeł. Wyniki badań przedstawionych w cyklu niewątpliwie wnoszą istotne informacje mogące być wykorzystane w praktyce klinicznej.

Podsumowanie i wnioski

W podsumowaniu potwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcia naukowe oraz aktywność dydaktyczna doktora nauk medycznych Rafała Ićka spełniają ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe ma znaczący wkład w obecny stan wiedzy w zakresie ciąży powikłanej cukrzycą typu I. Wobec przedstawionych mi dokumentów stwierdzam, że doktor nauk medycznych Rafał Ićka jest w pełni samodzielnym naukowcem. Jako recenzent komisji habilitacyjnej stwierdzam jednoznacznie, że osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr n. med. Rafała Ićka spełnia wymóg o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt 1 p.s.w.n.

Kierownik Katedry i Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Prof. dr hab. n. med. Rafał Tarkowski

