

Ocena
dorobku naukowego w postępowaniu o nadanie stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauki o zdrowiu
dr n. med. Wiolettcie Wujcickiej

Dr n. med. Wioletta Wujcicka jest absolwentką Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, który ukończyła z dyplomem magistra w roku 2006.

W latach 2006 – 2011 jest doktorantką w Zakładzie Kancerogenezy Molekularnej Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Na podstawie rozprawy pt. „Rola genu supresorowego WWOX w nowotworach wieku dziecięcego (nephroblastoma i neuroblastoma) Rada Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nadaje mgr Wiolettcie Wujcickiej stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny w 2011 roku.

Od roku 2011 do 2012 pracuje jako młodszy asystent w Klinice Medycyny Matczyno-Płodowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, a od roku 2013 do chwili obecnej zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Pracowni Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

W trakcie pracy zawodowej dr n. med. Wioletta Wujcicka ukończyła studia podyplomowe dla pracowników naukowych w zakresie – menedżer projektu badawczo – rozwojowego, w Wyższej Szkole Bankowej w Poznaniu.

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe, zatytułowane „Rola polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w wybranych powikłaniach ciąży pojedynczej” jest zbiorem trzech, wcześniej opublikowanych prac naukowych.

Artykuły te zostały przyjęte do druku w czasopiśmie recenzowanym o wysokiej randze (punktacja IF w przedziale 3 – 5 pkt.). Są one zbieżne tematycznie i mają nie tylko istotną wartość poznawczą, ale także praktyczną, bowiem dotyczą niezmiernie istotnych, a dotąd nie w pełni poznanych, problemów współczesnej perinatologii tj. ograniczenia wzrastania płodu (FGR), spontanicznego porodu przedwczesnego (sPTB) oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM). Wymienione patologie wikłają przebieg ciąży i porodu, zwiększają umieralność noworodków oraz są powodem poważnych chorób somatycznych i ośrodkowego układu nerwowego pojawiających się w różnych okresach życia dorosłego. Należy podkreślić, że przedstawione publikacje powstały we współpracy kilku jednostek badawczych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki i Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wspólnym mianownikiem przedłożonych publikacji jest próba zdefiniowania roli polimorfizmów nukleotydów (SNP) wybranych genów homeotycznych oraz genów związanych z procesami angiogenezy w najczęściej występujących patologich w przebiegu ciąży pojedynczej.

Praca pt. „Rs 868058 in the Homeobox Gene HLX Contributes to Early – Onset Fetal Growth Restriction”, obejmuje 190 ciężarnych u których potwierdzono wystąpienie FGR w późniejszych okresach ciąży.

Autorka potwierdziła wcześniejsze doniesienia innych badaczy, iż w tej grupie częściej we wczesnej ciąży występują: anemia, małopłytkowość oraz poronienia zagrażające. Analiza polimorfizmów SNP genów DLX3, HLX, AGPT2(- 35 GSC) i ITGAV wykazała, iż ich obecność wiąże się z występowaniem zahamowania wzrostu płodu (FGR).

Dr Wioletta Wujcicka stwierdziła, iż heterozygoty AT w zakresie polimorfizmu rs 868058 w genie HLX cechuje dwukrotnie wyższe ryzyko występowania FGR we wczesnym okresie ciąży niż w grupie kontrolnej. Jest to pierwsze na świecie doniesienie wskazujące na rolę polimorfizmu SNP (rs 868058 genu HLX) w etiopatogenezie wczesnie ujawniającego się FGR. Wykazanie istnienia powyższej zależności może być podstawą do wypracowania nowych rodzajów leczenia tej patologii.

Praca pt. „Association of Single Nucleotide Polymorphism from Angiogenesis – Related Genes ANGPT2, TLR2 and TLR9 with Spontaneous Preterm Labor” stanowi próbę wykazania zależności występowania polimorfizmów SNP w wybranych genach biorących udział w procesie angiogenezy. Materiał kliniczny

obejmuje 160 kobiet z porodem przedwczesnym oraz taką samą liczbą ciężarnych z ciążą pojedynczą donoszoną (grupa badana).

Analizując obraz kliniczny ciężarnych, dr Wioletta Wujcicka stwierdziła, że w grupie badanej istotnie częściej występowała niedokrwistość i krwawienie z pochwy. Natomiast cukrzycę ciężarnych i nadciśnienie tętnicze istotnie częściej stwierdzono w grupie kontrolnej. Badaczka wykazała także, że u wszystkich badanych ciężarnych, w badaniach kontrolnych wykonanych w przedziale 22 – 35 tydzień ciąży i 37 – 41 w tygodniu ciąży występują istotne statystycznie różnice w liczbie i wartościach anizocytozy oraz średniej objętości płytek krwi.

Dr Wioletta Wujcicka stwierdziła, że w polimorfizmach SNP genów ANGPT2, TLR2 i TLR3 rozkład częstości genotypów był zgodny z rozkładem Hardy – Weinberga. Stwierdziła również, iż rozkład genotypów i alleli w polimorfizmów wyżej wymienionych genów w grupie badanej i grupie kontrolnej, jest podobny. W odniesieniu do polimorfizmu rs 3020211 (ANGPT2) pogłębiona analiza statystyczna, poszerzona o wartości APTT i wybrane objawy kliniczne zagrażającego porodu przedwczesnego (badanie w 22 – 35 tydzień ciąży) wykazała, statystycznie istotne, rzadsze występowanie homozygot AA wśród ciężarnych zagrożonych porodem przedwczesnym. Wykazano również, że obecność polimorfizmu rs 3804099 (TLR2) wskazuje na istotny związek z heterozygot TC z niskim ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. Zaobserwowana prawidłowość stwierdzona została zarówno w modelu kodominującym jak i naddominującym. Także ocena polimorfizmu rs 187084 pozwoliła wykazać iż genotypy TC i CC istotnie rzadziej występują u ciężarnych z porodem przedwczesnym niż w grupie kontrolnej.

Badając zależności pomiędzy występowaniem polimorfizmu genów związanych z procesami angiogenezy a wybranymi składowymi kaskady krzepnięcia i układu płytek krwi u ciężarnych z porodem przedwczesnym, dr n. med. Wioletta Wujcicka stawia tezę, że polimorfizm genów zakreślonych tytułem pracy może być odpowiedzialny za aktywację mechanizmów wywoływania porodu przedwczesnego. Można założyć, iż stwierdzenie obecności homozygoty AA w ANGPT2 rs 3020211 i/lub heterozygoty TC w TLR2 rs 3004099 u ciężarnych może być biomarkerem ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, jak również otwiera możliwości opracowania nowych bardziej skutecznych zasad profilaktyki i leczenia tej patologii.

Praca pt. „Single Nucleotide Polymorphisms from CSF2, FLT1, TFP1 and TLR9 Genes are associated with Prelabor Rupture of Membranes” jest jednym z

pierwszych światowych doniesień oceniających zależność występowania PROM od wzorca genetycznego z uwzględnieniem angiogenezy. Materiał badawczy obejmuje 180 ciężarnych w ciąży pojedynczej, u których przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM) wystąpiło pomiędzy 14 a 41 tygodniem jej trwania. W grupie badanej pPROM wystąpił u 126 (70,0%), zaś tPROM u 54 (30,0%). Ocena hemostazy wykazała, że grupa badana i grupa kontrolna nie różniły się w zakresie wartości APTT, PCT, liczby PLT oraz PDW i MPV. Stwierdzono iż ciężarne z pPROM cechuje istotnie wyższa wartość PLT w stosunku do ciężarnych z tPROM.

Częstość genotypów w ocenianych polimorfizmach były do siebie podobne u ciężarnych z pPROM i tPROM. Natomiast statystycznie istotnie częściej w grupie ciężarnych z pPROM występowały heterozygoty CT w polimorfizmie genu CSF2 niż w grupie kobiet z tPROM. Rozkład częstości alleli dla analizowanych polimorfizmów SNP w badanych grupach był zbliżony. Analiza kombinacji alleli dla polimorfizmów SNP dla wszystkich badanych genów wykazała, że obecność kombinacji T-C-T i C-C-T-C dla polimorfizmów genów CSF2, FLT1 oraz TLR9 oznacza niższe ryzyko występowania PROM. Rozszerzenie analizy o wybrane czynniki układu krzepnięcia i morfologii krwi pokazuje, iż obecność kombinacji T-T dla SNP genów CSF2 i FLT1 koreluje z dwukrotnym wzrostem ryzyka pPROM niż w grupie kobiet z tPROM. Także kombinacja alleli T-T-T-T dla wszystkich badanych SNP występowała istotnie częściej u ciężarnych z pPROM niż w grupie kobiet tPROM. Z szeroko przeprowadzonej dyskusji wynika, iż oznaczenie polimorfizmów: rs23881, rs 722503 – 399 CST oraz rs 32214 może służyć jako nowy biomarker ryzyka wystąpienia PROM u kobiet ciężarnych z ciążą pojedynczą.

Przedłożone osiągnięcie naukowe jest pierwszym w kraju tak obszernym opracowaniem analizującym występowanie polimorfizmów SNP wybranych genów z obrazem klinicznym najczęściej występujących powikłań w ciąży tj. porodu przedwczesnego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych oraz ograniczenie wzrastania płodu. Stanowi ono nie tylko istotny wkład w doprecyzowanie roli wzorca genetycznego w patofizjologii badanych powikłań w ciąży, ale również jest przesłanką do stworzenia nowego narzędzia diagnostycznego, przydatnego także w procesie diagnozowania i ich leczenia. Wysoką wartość naukową omawianych prac potwierdza fakt opublikowania ich wyłącznie w czasopiśmie recenzowanym z Listy Filadelfijskiej. Łączna punktacja osiągnięcia naukowego wynosi: IF = 12.285 pkt, MNiSW = 270 pkt.

Dr n. med. Wioletta Wujcicka przedłożyła również 19 odbitek pełnotekstowych artykułów naukowych ogłoszonych drukiem w czasopiśmie recenzowanych, które powstały po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora.

Na podstawie przedstawionych prac można wyodrębnić pięć zasadniczych wzajemnie przenikających się obszarów zainteresowań naukowych dr n. med. Wioletty Wujcickiej, związanych ściśle z przebiegiem Jej pracy badawczej. Są to zagadnienie obejmujące 1) epidemiologię zakażeń ludzkim wirusem cytomegalii oraz toksoplazmozą gondii, 2) ocenę wzorca genetycznego zakażeń wirusem cytomegalii u kobiet ciężarnych i ich potomstwa, 3) ocenę roli polimorfizmów SNP wybranych genów zakażenia HCMV, 4) ocenę znaczenia polimorfizmów SNP wybranych genów w odpowiedzi immunologicznej ciężarnych i ich dzieci w zakażeniach toksoplazmozą gondii, 5) ocenę wzorca polimorfizmów SNP wybranych genów w chorobach nowotworowych kobiet i dzieci.

Prace powstałe we współpracy z Zakładem Epidemiologii Instytutu Pracy w Łodzi na dużym materiale (8281 ciężarnych) pozwoliły określić nie tylko sytuację epidemiologiczną zakażeń badanymi patogenami, ale także na ocenę prewalencji swoistych przeciwciał IgG i IgM anty – HCMV. Wyniki tych prac wskazały jednoznacznie na potrzebę stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki toksoplazmozy gondii i cytomegalii w ciąży.

Kolejnym obszarem zainteresowań naukowych Habilitantki są prace dotyczące uwarunkowań genetycznych zakażeń ludzkim wirusem cytomegalii (HCMV) u kobiet ciężarnych i zakażeń wrodzonych u ich dzieci dr n. med. Wioletta Wujcicka zogniskowała swoje zainteresowania naukowe nad rolą cząsteczek TLR w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie HCMV. Stwierdziła, że zmiany ekspresji genów TLR zachodzące w ciąży w komórkach trofoblastu, doczesnej i nabłonka owodni mogą, częściowo, odpowiadać za cytomegalię wrodzoną. Wykazała także, że w zakażeniach HCMV dochodzi do zmiany ekspresji badanych cząstek z grupy TLR. Rozszerzenie badań o ocenę polimorfizmów SNP w genach TLR2, TLR4 i TLR9 w zakażeniach HCMV u ciężarnych pozwoliło wykazać zależność obecności polimorfizmu TLR9 2848 G < A z występowaniem zakażenia HCMV u ciężarnych. Również Habilitantka wykazała na możliwą zależność obecności polimorfizmów SNP genów TLR4 i TLR9 z zakażeniem wrodzonym HCMV u płodów i noworodków, zwłaszcza polimorfizmu TL2 2258 G > A.

W kolejnej publikacji dr n. med. Wioletta Wujcicka określiła rolę polimorfizmów SNP w genach IL1, IL1B oraz ILG odpowiedzialnych za udział cytokin prozapalnych w odpowiedzi immunologicznej na infekcję HCMV. Wyniki badań wskazują, że istnieje związek badanych polimorfizmów z wystąpieniem i rozwojem zakażenia HCMV u ciężarnych. Także wyniki badań płodów i noworodków przeprowadzone w tym samym schemacie potwierdziły istnienie, podobnych zależności, badanych polimorfizmów SNP z obszaru genów cytokin prozapalnych z powstaniem i rozwojem wrodzonego zakażenia HCMV.

Kolejnym obszarem zainteresowań naukowych Habilitantki jest ocena znaczenia polimorfizmów SNP wybranych genów, odpowiedzi immunologicznej ciężarnych i ich dzieci w zakażeniach toksoplazmozą gondii.

Dr n. med. Wioletta Wujcicka wykazała, iż profil ekspresji genów TLR2, TLR4 i TLR9 korelował z wiekiem ciąży i jakością odpowiedzi układu immunologicznego na zakażenie. Badaczka udowodniła, iż zmniejszone ryzyko infekcji stwierdza się w przypadkach obecności, u badanych ciężarnych, kombinacji alleli G – A – C – G dla polimorfizmów rs 5743708, rs 4986790, rs 4986791 oraz rs 352140. Uzupełnieniem powyższych badań jest publikacja oceniająca profil badanych polimorfizmów u płodów i noworodków z wrodzonym zakażeniem toksoplazmozą gondii. Ta grupa badanych charakteryzuje się statystycznie istotnie rzadszym występowaniem kombinacji G – T – G dla wszystkich badanych polimorfizmów SNP w genach TLR4 i TLR9. Oznaczać to może iż oceniane polimorfizmy SNP w badanych genach są elementem ochrony płodu przed infekcją toksoplazmozą gondii.

Nowatorskie w skali świata są badania Habilitantki nad zależnością obecności cytokin prozapalnych i zmian genetycznych występujących w genach kodujących badane cytokiny w procesie zakażenia toksoplazmozą gondii u kobiet w ciąży. Wyniki badań wykazały korelację obniżenia ryzyka zakażenia toksoplazmozą gondii u kobiet w ciąży z obecnością haplotypu T – C dla polimorfizmów rs 1800587 i rs 143634. Natomiast kombinacje alleli C-C-C-A-G-A w zakresie wszystkich badanych polimorfizmów korelowały z wysokim ryzykiem zakażenia. Mimo, że zależności powyższe nie cechuje istotność statystyczna, to jednak to nowatorskie dokonanie może wskazywać na istotne znaczenie różnych polimorfizmów genów cytokin prozapalnych w patogenezie badanego zakażenia.

Dwie publikacje dotyczące raka endometrium u kobiet pomenopauzalnych stanowią próbę doprecyzowania wzorca genetycznego tego nowotworu w populacji

kobiet polskich. W pierwszej z prac Habilitantka określiła związek trzech polimorfizmów SNP raka endometrium obecnych w genie supresorowym nowotworów CDKN2A (P14ARF), z zastosowanej autorskiej metody nested PCR-RELP. Wyniki badań wskazały na istnienie dodatniej istotnej korelacji pomiędzy obecnością heterozygoty CT rs 3088440 a wystąpieniem raka endometrium. Również istotnie częściej stwierdza się haplotypy dla polimorfizmów rs 308840 rs 3731217 u kobiet z rakiem endometrium w odniesieniu do grupy kontrolnej, Uzyskane dane pozwalają Habilitantce postawić tezę, że oceniane polimorfizmy SNP genu P14ARF mają istotne znaczenie w etiopatologii raka endometrium u kobiet pomenopuzalnych.

Kolejna praca ocenia wpływ polimorfizmów SNP obecnych w genach MDM2, TP53 i CDKN2A (P14ARF) na rozwój raka endometrium. Najistotniejszym jest wykazanie, że polimorfizm rs 2279744 genu MDM2 odgrywa kluczową rolę w procesie karcinogenezy raka endometrium. Równie ważnym zarówno w aspekcie poznawczym jak i praktycznym było stwierdzenie, że obecność alleli G-Arg-C-T-G dla badanych polimorfizmów cechuje zwiększenie ryzyka rozwoju raka endometrium natomiast układ alleli T-Arg-C-T-G wskazuje na obniżone ryzyko wystąpienia badanego nowotworu.

Przedstawiony przedhabilitacyjny dorobek naukowy dr n. med. Wioletty Wujcickiej wnosi znaczący pierwiastek poznawczy w zakresie roli polimorfizmów SNP wybranych genów, u kobiet ciężarnych, w patogenezie najczęściej występujących powikłań oraz wybranych zakażeń. Wszystkie prace cechuje: umiejętność precyzyjnego określania celów badawczych, starannego doboru nowoczesnych metod badawczych w zakresie genetyki oraz pełnego i krytycznego analizowania uzyskanych wyników i formułowania wniosków. Należy podkreślić, iż większość wyników omawianych prac może być pomocne w opracowaniu nowych, precyzyjnych procedur diagnostycznych i leczniczych w badanych powikłaniach ciąży.

Spośród powyższych prac 9 z nich zostało wyróżnionych nagrodą Rektora UM w Łodzi pierwszego stopnia dla nauczycieli akademickich lub premią Dyrektora ICZMP.

Analiza biometryczna dorobku naukowego dr n. med. Wioletty Wujcickiej (po uzyskaniu stopnia doktora) przedstawia się następująco:

1. Publikacje pełnotekstowe (19 publikacji)

IF = 46,698

KBN/MNiSW = 665

2. Publikacje pełnotekstowe stanowiące osiągnięcia naukowe (3 publikacje)

IF = 12,285

KBN/MNiSW = 270

3. Prace poglądowe (3 publikacje)

IF = 7.615

KBN/MNiSW = 80

4. Łączna punktacja prac naukowych

IF = 57.313

KBN/MNiSW = 754

5. Liczba cytowań

Wg Web of Science Core Collection – 236

- bez autocytowań - 195

Wg Scope – 253

- bez autocytowań – 198

6. Index Hirsch

Wg Web of Science Core Collection - 10

Wg Scopus - 10

Dr n. med. Wioletta Wujcicka jest autorką 2 rozdziałów podręczników krajowych oraz 11 doniesień naukowych w tym 9 na zjazdach międzynarodowych i 2 krajowych.

Habilitantka współdziała z kilkoma zagranicznymi ośrodkami naukowymi - Biomedical Research Center University Hospital Hradec Kralove Charles University (Czechy), Department of Molecular Biology and Biotechnology University of British Columbia Vancouver (Kanada).

Dr n. med. Wioletta Wujcicka stale doskonali swój warsztat badawczy przebywając na trzech stażach zagranicznych oraz biorąc udział w 12 tematycznych warsztatach międzynarodowych i 5 krajowych. Aktywnie uczestniczy w krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych, gdzie prezentowane przez Nią prace są często nagradzane.

Po uzyskaniu stopnia dr n. med. Wioletta Wujcicka jest pomysłodawcą i głównym wykonawcą 4 grantów naukowych oraz wykonawcą 1 grantu.

Jest członkiem – redaktorem siedmiu międzynarodowych czasopism naukowych, gdzie recenzuje nadsyłane prace naukowe.

Od chwili podjęcia pracy zawodowej Habilitantka bierze czynny udział w nauczaniu studentów oraz lekarzy w zakresie genetyki klinicznej.

Dr n. med. Wioletta Wujcicka jest czynnym członkiem 5 międzynarodowych i 4 krajowych towarzystw naukowych.

Wniosek końcowy:

W oparciu o dokonaną ocenę przedłożonego dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego pt. „Rola polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w wybranych powikłaniach ciąży pojedynczej” stwierdzam, że spełnione zostały warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 poz. 478 z późn. zm.) stawiane przy ubieganiu się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi o dopuszczenie dr n. med. Wioletty Wujcickiej do kolejnych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. zw. dr hab. n. med.

Stanisław Radowicki

