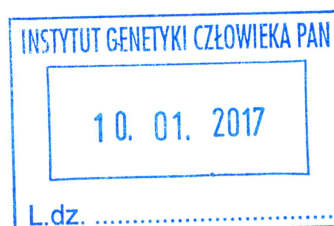


Białystok, 03.01.2017



Prof. dr hab. Sławomir Wołczyński
Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Skłodowskiej 24A
15-276 Białystok

**Ocena całokształtu dorobku naukowego, rozprawy habilitacyjnej,
działalności dydaktyczno - organizacyjnej i popularyzującej naukę
w postępowaniu w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna dr Monice Frączek**

Ocenę przeprowadziłem na podstawie decyzji Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów. Dokonałem oceny na podstawie dokumentów sporządzonych przez habilitantkę i nadesłanych przez jednostkę wskazaną do przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego: Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań.

Dane biograficzne i działalność zawodowa

Dr Monika Frączek ukończyła Wydział Farmaceutyczny kierunek analityka medyczna ówczesnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w 1997 roku i uzyskała stopień magistra analityki medycznej na podstawie pracy: „Wpływ związków polifenolowych na aktywność mikrosomalnych monooksygenaz”. W 1997 roku dr Monika Frączek związała się z Instytutem Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu najpierw jako wolontariusz a potem doktorant, asystent, a od 2008 roku adiunkt. W 2006 roku na podstawie rozprawy doktorskiej: „Stan zapalny w męskim układzie rozrodczym a metabolizm tlenowy plemników” zrealizowanej pod kierunkiem prof. dr hab. med. Macieja Kurpisza uzyskała stopień dr nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

Działalność naukowa Kandydatki obejmuje łącznie 38 publikacji naukowych, w tym:

22 prace oryginalne (w 9 pracach dr Monika Frączek jest pierwszym autorem, w 2 drugim autorem na prawach pierwszego, w 4 drugim autorem), 8 prac przeglądowych (w tym w 4 pracach jest pierwszym autorem). Dr Monika Frączek jest autorem w 7 rozdziałach w książkach, z czego w 4 pierwszym autorem.

Opublikowała jedną pracę redakcyjną. Jest autorem 18 komentarzy on-line dla grupy *Faculty of 1000 in Medicine*. Kandydatka jest autorem 42 doniesień zjazdowych, w tym 42 to komunikaty na zjazdach międzynarodowych a 19 było prezentowanych ustnie. Kandydatka jest autorem bądź współautorem 83 komunikatów prezentowanych na zjazdach krajowych, w tym 30 ustnie. Łączny impact factor opublikowanych prac wynosi 61,408, a IF prac, gdzie Habilitantka jest pierwszym autorem - 31,708. Łączna liczba punktów MNiSW dorobku naukowego wynosi 671. Opublikowane prace były cytowane według bazy Web of Science 370 razy a indeks Hirscha wynosi 11. Dorobek naukowy Kandydatki należy uznać za w pełni zadawalający i spełniający kryteria wymagane od kandydata do stopnia doktora habilitowanego.

Ocena pracy habilitacyjnej przedstawionej jako osiągnięcie naukowe pod zbiorczym tytułem:

MECHANIZMY PATOGENETYCZNE INFEKCJI BAKTERYJNYCH W NASIENIU LUDZKIM.
POTENCJALNE BIOMARKERY ZAPALNE W NASIENIU.

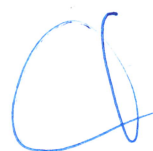
Na osiągnięcie naukowe składa się cykl 6 publikacji – 5 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej opublikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych:

1. **Frączek M**, Piasecka M, Gaczarzewicz D, Szumala-Kakol A, Kazienko A, Lenart S, Laszczynska M, Kurpisz M. Membrane stability and mitochondrial activity of human-ejaculated spermatozoa during *in vitro* experimental infection with *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Bacteroides ureolyticus*. *Andrologia*. 2012, 44:315-329 (IF=1,748; MNiSW=15)
2. **Frączek M**, Wiland E, Piasecka M, Boksa M, Gaczarzewicz D, Szumala-Kakol A, Kolanowski T, Beutin L, Kurpisz M. Fertilizing potential of ejaculated human spermatozoa during *in vitro* semen bacterial infection. *Fertil Steril*. 2014, 102:711-719.e1. (IF=4,590; MNiSW=45)
3. **Frączek M**, Hryhorowicz M, Gaczarzewicz D, Szumala-Kakol A, Kolanowski T, Beutin L, Kurpisz M. Can apoptosis and necrosis coexist in ejaculated human spermatozoa during *in vitro* semen bacterial infection. *J Assist Reprod Genet*. 2015, 32:771-779 (IF=1,858; MNiSW=20)
4. **Frączek M**, Hryhorowicz M, Gill K, Zarzycka M, Gaczarzewicz D, Jedrzejczak P, Bilinska B, Piasecka M, Kurpisz M. The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males. *J Reprod Immunol*. 2016 (IF=3,202; MNiSW=30)
5. Piasecka M*, **Frączek M***, Gaczarzewicz D, Gill K, Szumala-Kakol A, Kazienko A, Laszczynska M, Lenart S, Beutin L, Kurpisz M. Novel morphological findings of human sperm removal by leukocytes in *in vivo* and *in vitro* conditions: preliminary study. *Am J Reprod Immunol*. 2014, 72(4):348-358 (IF=2,438; MNiSW=30)

oraz praca przeglądowa:

6. **Frączek M**, Kurpisz M. Mechanisms of the harmful effects of bacterial semen infection on ejaculated human spermatozoa: potential inflammatory markers in semen. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015, 53: 201-217 (IF=1,060; MNiSW=15).

We wszystkich pracach wkład Kandydatki jest znaczący zarówno pod względem koncepcji pracy, jej wykonania jak i przygotowania publikacji do druku, co zostało potwierdzone w oświadczeniach przez współautorów. Należy podkreślić, że praca habilitacyjna jest kontynuacją badań zapoczątkowanych rozprawą doktorską. Warto zauważyć, że dr Monika Frączek ma już nowe pomysły na prowadzenie badań w tej



tematyce, o czym nadmieniam w autoreferacie. To bardzo pozytywny sygnał, że dalszy rozwój naukowy będzie postępował równie twórczo, a Kandydatka jest osobą ambitną z pasją naukową.

Problem męskiej niepłodności narasta i jak dotychczas nie ma ani dobrych kryteriów rozpoznania przyczyn niepłodności męskiej jak i jej leczenia, ani prognozowania płodności. Znaczący postęp w leczeniu niepłodności męskiej wniosły metody rozrodu wspomaganego medycznie, ale nie rozwiązują one wszystkich problemów. Infekcja bakteryjna męskiego układu rozrodczego może uszkadzać: wytwarzanie plemników i upośledzać ich dojrzewanie w najądrzu, zdolności zapładniające lub powodować blok w transporcie plemników w drogach wyprowadzających nasienie a także zmniejszać produkcję osocza ejakulatu. Nadmierna ilość leukocytów spowodowana infekcją w nasieniu może być źródłem wydzielania wolnych rodników tlenowych działających toksycznie na plemniki. Niestety, dalecy jesteśmy od poznania patogenetyki zaburzeń wywołanych infekcjami i ich długotrwałymi konsekwencjami, a przede wszystkim nie dysponujemy biomarkerami stanu zapalnego pozwalającymi wcześniej rozpoznać stan zapalny a następnie skutecznie leczyć tak, aby zapobiegać niepłodności. Obecność bakterii jest stosunkowo częsta w nasieniu i nie zawsze oznacza stan zapalny.

Z tymi bardzo ważnymi i nie rozwiązanymi problemami zmierzyła się Kandydatka i trzeba przyznać że wniosła wiele nowych elementów do wiedzy jak infekcja bakteryjna oddziałuje na plemniki. W podsumowaniu dr Monika Frączek przedstawia sześć wniosków wynikających z przeprowadzonych badań, opublikowanych w pracach:

1. Obraz subkomórkowych zmian zachodzących w plemnikach w czasie infekcji bakteryjnej nasienia warunkuje ich potencjał rozrodczy.
2. Bakterie są niezależnym induktorem uszkodzeń w plemnikach. Główny mechanizm szkodliwego oddziaływania bakterii na ejakulowane plemniki ludzkie związany jest z indukcją apoptozy, zwłaszcza szlaku zależnego od mitochondriów.
3. Obecność leukocytów w nasieniu nasila procesy peroksydacyjne w błonach biologicznych plemników wpływając na obniżenie ich zdolności do penetracji komórek jajowych. Oznaczanie całkowitego stężenia MDA w nasieniu może być dobrym markerem zaburzeń równowagi oksydacyjno-redukcyjnej w nasieniu, jednocześnie pomocnym w monitorowaniu skuteczności celowanego leczenia przeciwzapalnego i przywrócenia równowagi redox w nasieniu po przebytej infekcji bakteryjnej.
4. Stan asymetrii lipidów błon komórkowych plemnika może być wskaźnikiem istotnym w prognozowaniu szans na zapłodnienie i można sugerować jego uwzględnienie przy ustalaniu nowych rekomendacji diagnostycznych lokalnych infekcji bakteryjnych.
5. W nasieniu ludzkim, fagocytoza i etoza mogą współistnieć jednocześnie, a czynnik infekcyjny wzmacnia oba te procesy eliminacji plemników i tym samym może przyczyniać się do niepłodności partnerskiej.
6. Wyniki dotychczasowych prac sugerują konieczność wprowadzenia oceny mikrobiologicznej do rutynowej diagnostyki seminologicznej. Każdy pozytywny posiew mikrobiologiczny nasienia powinien być interpretowany ze szczególną uwagą, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną płodnością i kwalifikowanych do leczenia metodami wspomaganego rozrodu.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań są bardzo konkretne a nowe oryginalne wiadomości mogą być przydatne w praktyce klinicznej. Wykonane badania mogą bowiem stanowić ważny krok do opracowania testów pozwalających wcześniej wykryć bezobjawową klinicznie infekcję w męskim układzie rozrodczym. Jednoznacznie stwierdzam, że rozprawa habilitacyjna to twórczy, ważny i nowatorski wkład do wiedzy andrologicznej a przedstawiona praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Tematyka badawcza w pozostałym dorobku naukowym przedstawionym do oceny koncentrowała się wokół mechanizmów i znaczenia stresu oksydacyjnego, badań epidemiologicznych związanych z niepłodnością męską oraz mięśniowych komórek macierzystych. Wszystkie publikacje Kandydatki wnoszą nową wiedzę i oceniam je jako znaczące. Warto podkreślić, że prezentacje wyników tych prac, przed opublikowaniem w prestiżowych czasopiśmie naukowych, zdobywały wysokie uznanie na międzynarodowych konferencjach. Kilka z nich wymaga szerszego omówienia.

W pracy Kamieniczna M*, **Fraczek M***, Malcher A, Czernikiewicz A, Jedrzejczak P, Semczuk M, Kurpisz M. Semen quality, hormonal levels, and androgen receptor gene polymorphisms in a population of young male volunteers from different regions of Poland. Med Sci Monitor. 2015., (IF=1,405; MNiSW=15) stwierdzono, że inhibina B może być dobrym wykładnikiem procesu spermatogenezy i należy zastanowić się nad włączeniem oznaczenia tego markera do panelu badań podstawowych w andrologii. Podjęte badania po raz pierwszy wykazały występowanie licznych korelacji pomiędzy polimorfizmami genu receptora androgenowego a stężeniami hormonów płciowych i czynników wzrostu w surowicy krwi w polskiej populacji.

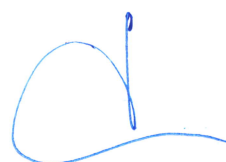
W pionierskiej pracy (bo taka tematyka rzadko była dotychczas podejmowana) Wiland E, **Fraczek M**, Olszewska M, Kurpisz M. Topology of chromosome centromeres in human sperm nuclei with high levels of DNA damage. Sci Rep. 2016, (IF=5,228 MNiSW=40) stwierdzono, że u pacjentów z dużym stopniem fragmentacji DNA plemnikowego obserwuje się zmiany w topologii centromerów chromosomów: 7, 9, 15, 18, i chromosomów płciowych: X, Y. Może to być bezpośrednio związane z uszkodzeniem chromatyny plemnika. Autorzy stawiają hipotezę, że uszkodzony DNA ojcowski może nie podlegać mechanizmom naprawczym w komórce jajowej po zapłodnieniu i razem z nieprawidłową topologią chromosomów w plemnikach może odpowiadać za niepowodzenia rozrodu również po metodach rozrodu wspomaganego.

W pracy M, Barciszewska MZ, **Fraczek M**, Huleyuk N, Chernykh VB, Zastavna D, Barciszewski J, Kurpisz M. Global methylation status of sperm DNA in carriers of chromosome structural aberrations. Asian J Androl. 2016; (IF=2,644; MNiSW=30) autorzy wykazali, że u nosicieli translokacji mały stopień integralności chromatyny może być związany z hipometylacją DNA plemnikowego.

Omówione przykłady publikacji świadczą o jakości publikowanych prac, doskonałym warsztacie naukowym i dużym potencjale naukowym Kandydatki i Zespołu, w którym pracuje.

Dr Monika Frączek jest członkiem krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych: Towarzystwo Biologii Rozrodu, Polskie Towarzystwo Andrologiczne, International Society of Andrology, Faculty of 1000 (F1000) Group.

Kandydatka pracuje w jednostce naukowej nie prowadzącej zajęć dydaktycznych, tym niemniej zajęcia takie prowadziła w ramach zajęć fakultatywnych: „Inżynieria i terapia komórkowa” oraz „Genetyka rozrodu i komórek macierzystych” na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Była opiekunem jednej pracy magisterskiej i opiekunem studentów odbywających staże w Instytucie Genetyki Człowieka. Redakcje takich czasopism jak Journal of Reproductive Immunology, Scientific Reports, Andrologia, Asian Journal of Andrology zwracały się do dr Moniki Frączek o recenzowanie publikacji. Dr Monika Frączek aktywnie



uczestniczyła i uczestniczy w zdobywaniu i realizacji grantów badawczych. W 10 była wykonawcą a w 2 grantach jest kierownikiem projektu.

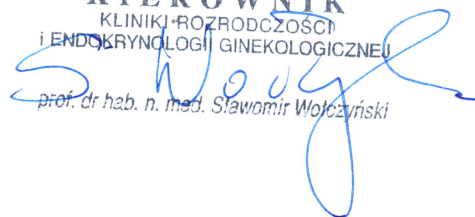
Podsumowanie

Praca habilitacyjna to oryginalne opracowanie ważnego problemu jakim są infekcje męskiego układu rozrodczego i ich wpływu na plemniki i ich zdolność zapładniającą. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są wielokrotnie cytowane. Przedstawiona praca habilitacyjna będąca cyklem prac w pełni spełnia wszystkie wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dorobek naukowy dr Moniki Frączek oceniam pozytywnie zarówno pod względem liczbowym jak i merytorycznym. Publikacje w dorobku to wartościowe, cytowane prace pogłębiające wiedzę o fizjologii i patologii męskiej płodności.

Działalność organizacyjna, aktywność w zdobywaniu grantów, działalność popularyzatorska nauki świadczą o predyspozycji Kandydatki do dalszego rozwoju naukowego.

Wobec powyższego z pełnym przekonaniem uważam, że dr Monika Frączek posiada niezbędne kwalifikacje do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych – biologia medyczna i wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu o prowadzenie dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
KLINIKI ROZRODCZOŚCI
I ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ

prof. dr hab. n. med. Sławomir Wolczyński