



USK/KGP/92/2022

Wrocław, dnia 19.09.2022 r.

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

lek. Łukasza Bobera pt.:

**„Wpływ infekcji HPV na przebieg wczesnej ciąży”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Łukasza Bobera pt.: **„Wpływ infekcji HPV na przebieg wczesnej ciąży”** dotyczy niezmiernie ciekawego i bardzo aktualnego, tym samym nowatorskiego tematu z pogranicza ginekologii i perinatologii tj wpływu infekcji wirusami HPV rozpoznawanymi w szyjce macicy na rozwój ciąży.

Od 2008 roku kiedy to prof. Harald zur Hausen udowodnił niepodważalną rolę wirusów HPV w carcinogenezie raka szyjki macicy, została zrewolucjonizowana diagnostyka szyjki macicy w screeningu raka szyjki macicy, a tym samym profilaktyce tego nowotworu. Większość krajów odchodzi już od typowego badania, jakim było do niedawna, tylko oglądanie komórek szyjki macicy w odpowiednich barwieniach w typowym badaniu cytologicznym metodą Papanicolaou. Postęp medycyny wprowadził tzw. cytologię płynną (LBC- Liquid Based Cytology), która umożliwia wykonywanie badań metodą PCR, która w sposób jednoznaczny może określić obecność różnych fragmentów DNA czynników infekcyjnych w tym wirusów HPV.

Połączenie możliwości pobierania rutynowego cytologii LBC i wykonywania tzw. cotestu tj. jednoznacznego oznaczania obecności w komórkach wirusów wysokoonkogennych HrHPV, obecnie stanowi podstawę nowoczesnej diagnostyki szyjki macicy. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników wprowadziło w 2021 roku, a następnie zmodyfikowało w 2022 roku, schemat postępowania w screeningu raka szyjki macicy, w oparciu o badanie PCR w kierunku oznaczenia wirusów HPV i od wyniku jego uzależnia dalsze postępowanie.

W związku z powyższym praca doktorska lek. Łukasza Bobera, w której autor porusza jeszcze węższy zakres tematyczny tego wątku tj. wpływ infekcji HPV na przebieg ciąży, stanowi wyjątkowo trafny temat i nowatorski w obecnym przeglądzie literatury.

Jest to na tyle nowatorskie ujęcie problemu, że trudno zarzucić powyższej pracy małą grupę badawczą i wyciąganie po analizie statystycznej wniosków, gdyż, jak sam Doktorant zaznacza w swoim wniosku nr.4, że: „Uzyskane wyniki stanowią podstawę do prowadzenia dalszych badań w tym temacie w większej populacji kobiet ciężarnych”. Faktem jest, że należy przyznać Doktorantowi i Jego Promotorowi prof. dr hab. n. med. Piotrowi Sieroszewskiemu, uznanemu ekspertowi w zakresie perinatologii jak również współautorowi obecnego algorytmu postępowania w screeningu raka szyjki macicy z uwzględnieniem analizy infekcji HPV, palmę pierwszeństwa w poruszaniu tego tematu Autor podjął się bardzo trudnej pracy badawczej, mającej na celu przeanalizowanie zależności pomiędzy infekcją określonymi typami wirusa HPV u matki, a ewentualnym zakażeniem płodu i dalszym wpływem tej infekcji na przebieg ciąży. Zdając sobie sprawę, o czym pisze Doktorant w swojej pracy, że czynników wpływających na nieprawidłowy rozwój ciąży w tym i poronienia jest bardzo wiele, przypisanie infekcji wirusowej jedynej roli w takim przebiegu ciąży jest niemożliwe, to jednak dokonane badania ilościowe infekcji HPV u kobiet w ciąży w zaplanowanym badaniu naukowym ma swoje uzasadnienie. Bardzo trafnym kryterium włączenia pacjentek do badania jest określenie jednego regionu tj. łódzkiego, co ujednotacza grupę badawczą i kontrolną. Badania przeprowadzono u 143 ciężarnych z podziałem na 84 ciężarne z nieprawidłowym przebiegiem I trymestru ciąży (ciąża obumarła, poronienie), grupę kontrolną – 59 kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży, które urodziły zdrowe dzieci. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i było przeprowadzone zgodnie z zasadami GCP z uzyskiwaniem zgód na inwazyjne badania szyjki macicy, gdyż do oceny obecności infekcji HPV w grupie badanej pobierany był wycinek z szyjki macicy oraz wycinek z trofoblastu; w grupie kontrolnej zaś wycinek z szyjki macicy i z popłodu po porodzie.

Diagnostyka molekularna zakażenia HPV oparta została o analizę pobranych fragmentów tkankowych metodą PCR.

Powyższa metoda badawcza dała bardzo precyzyjne wyniki, które zostały przeanalizowane pod kątem obecności w poszczególnych grupach wirusów HPV z genotypowaniem rodzaju tego wirusa.

Należy uznać, że uzyskano bardzo ciekawe wyniki wykazujące obecność wirusa HrHPV w ciekawym rozkładzie przedstawionym w tabeli 4 powyższej pracy. Stwierdzenie

obecności wyizolowanej infekcji HrHPV tylko w szyjce bez inwazji w trofoblaście w 42% i wyizolowanej w trofoblaście 11 % i wspólnej infekcji w szyjce i w trofoblaście w 47 %, stanowi ciekawą obserwację wymagającą poszerzenia powyższych badań na znacznie większych grupach badawczych. Do czego namawiam zarówno Doktoranta jak i Promotora i opublikowania wyników tak wykonywanych badań na znacznie większej grupie badawczej.

Jedynie co zastanawiałbym się, aby z szyjki pobierać wymaz LBC, zamiast wycinków co zmniejszyłoby inwazję badania, zostawiając wycinki z materiału poronionego lub płodu.

Doktorant poddał otrzymane swoje wyniki dyskusji z dostępnymi danymi w piśmiennictwie światowym. Przeprowadzona dyskusja bardzo dobrze świadczy o dojrzałości Doktoranta w wyciąganiu wniosków z prac badawczych jak również z ostrożnym uogólnianiem wniosków na całe populacje. Wykazuje, słusznie, że przeprowadzone badania można traktować reprezentatywnie dla populacji regionu łódzkiego, ponieważ przeprowadzone zostały w Klinice Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, do której przyjmowane są pacjentki z problemami zdrowotnymi, ale żyjące w określonych podobnych warunkach. Niewątpliwie przydatnym byłoby zróżnicowanie powyższych obserwacji w rozbiciu na wiek pacjentek, rodność oraz warunki socjoekonomiczne poszczególnych kobiet. Niewątpliwie należy to uwzględnić w badaniach na znacznie większych grupach. Zrozumiałym jest, że tego nie dokonywano, gdyż traktuję tę pracę jako pierwszą pilotażową dającą palmę pierwszeństwa autorom w zgłębianiu tego tematu.

Najciekawszym wątkiem powyższej pracy była analiza występowania infekcji wirusem HrHPV w trofoblaście. Doktorant zauważa, że współistniejąca obecność DNA HPV zarówno w trofoblaście, jak i szyjce macicy była stosunkowo częsta, bo (9 z 19) i, że w dwóch przypadkach wykryto wirusa HrHPV tylko w trofoblaście, bez jego obecności w szyjce macicy, co może stanowić dowód na możliwą zstępującą – krwiopochodną drogę zakażenia pierwotnego. Są to moim zdaniem bardzo ciekawe spostrzeżenia, które należy traktować pilotażowo i jako podstawę do kontynuacji badań.

Przeprowadzone badania pozwoliły wyciągnąć przedstawione wnioski tj.:

1. Uzyskane wyniki potwierdzają hipotezę o niekorzystnym wpływie infekcji HPV na wczesną ciążę.
2. Infekcję wysokoonkogennym typem wirusa HPV z zajęciem trofoblastu obserwowano tylko u pacjentek z nieprawidłowym przebiegiem pierwszego trymestru ciąży.

3. Obecność wirusa HPV tylko w próbkach z trofoblastu u części pacjentek z grupy badanej może sugerować zstępującą – krwiopochodną drogę zakażenia pierwotnego.

4. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do prowadzenia dalszych badań w tym temacie w większej populacji kobiet ciężarnych, które odpowiadają założeniom i celowi pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska skonstruowana jest w sposób typowy. Zawiera rozdziały typowe dla właściwie prowadzonej pracy badawczej. Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na kilka literówek w tekście w tym we wniosku nr 2 brakuje litery w wyrazie wirus. Oczywiście nie umniejsza to waloru pracy. Są to typowe uchybienia edytorskie.

Doktorant dał się poznać jako doświadczony naukowiec, potrafiący podołać trudom opracowania tak nowatorskiego i niejednoznacznego w piśmiennictwie tematu.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Łukasza Bobera pt.: „**Wpływ infekcji HPV na przebieg wczesnej ciąży spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim** określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn. zm.).

**Wobec powyższego, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Łukasza Bobera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

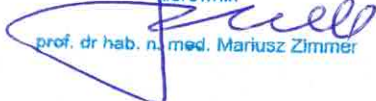
Prof. dr hab. Mariusz Zimmer

Kierownik

II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
II KATEDRA I KLINIKA  
GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA  
kierownik



prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer