

Beata Nowakowska
Zakład Genetyki Medycznej
Instytut Matki i Dziecka

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Marty Kacprzak pt. „Ocena związku polimorfizmu nukleotydów rs9939609 oraz rs9930506 genu *FTO* z występowaniem poronień nawracających u kobiet.”

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pani lekarz Marty Kacprzak, wykonana pod kierunkiem Pana Profesora Piotra Sieroszewskiego oraz Pani Doktor Hanny Moczulskiej, dotyczyła poszukiwania związku polimorfizmów genu *FTO*, z poronieniami nawracającymi.

Poronienia nawracające są złożonym problemem i dotyczą około 1-5% par starających się o potomstwo. Dodatkowo, ryzyko poronienia wzrasta wraz z wiekiem zarówno kobiety jak i mężczyzny. Etiologia poronień może być bardzo zróżnicowana i może dotyczyć zarówno czynników środowiskowych, wad anatomicznych, przyczyn immunologicznych, a także przyczyn genetycznych. Dlatego też, podjęty temat wpisuje się w bardzo aktualny oraz ważny społecznie i zdrowotnie problem.

Praca jest dobrze napisana, ma klasyczny układ z podziałem na wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Podana literatura jest bogata i zawiera 113 pozycje, z czego większość jest bardzo aktualna.

We wstępie pracy, który zawiera 14 stron, Doktorantka podaje definicję poronień nawracających oraz opisuje szczegółowo ich możliwe przyczyny i ewentualne schematy postępowania diagnostycznego. Miejscami można odnieść wrażenie, że nawet zbyt szczegółowo, biorąc pod uwagę mały związek na przykład zespołu antyfosfolipidowego na badany w pracy temat. Stosunkowo mało miejsca poświęconego jest natomiast na czynniki genetyczne, skupiając się na genie *FTO*. Warto byłoby w tym miejscu podać również częstość występowania homozygot wariantu rs9930506, oraz statystyczne wyniki otrzymane w pracy dotyczące predyspozycji do otyłości, które mogą być również związane z predyspozycją do poronień (Scuteri i wsp. 2007), a które były punktem wyjścia do postawionej przez Doktorantkę hipotezy.

W rozdziale Materiały i Metody Doktorantka opisała grupę badaną oraz kontrolną. Do badań włączonych zostało 156 pacjentek, z przynajmniej dwoma

utrata ciąży, u których nie ustalono możliwych przyczyn poronień. Grupę kontrolną stanowiło 90 pacjentek bez poronień w wywiadzie. W tabeli nr 4 zaprezentowano charakterystykę pacjentek oraz występowanie niektórych chorób, w obu grupach. Po spojrzeniu na tabelę, od razu nasuwa się pytanie, dlaczego nie została uwzględniona w niej informacja o otyłości (lub jej braku), kobiet z obu grup. Informacja taka miałaby decydujące znaczenie na potwierdzenie lub obalenie stawianej hipotezy.

W rozdziale tym, Doktorantka opisała również szczegółowo zastosowane metody badania, przedstawiając tym samym biegłość w technikach laboratoryjnych. Analizę obu polimorfizmów w genie *FTO* wykonano z wykorzystaniem systemu TaqMan SNP Genotyping Assays. W celu weryfikacji obecności polimorfizmów wykonano badanie metoda sekwencjonowania Sangera. Interesująca byłaby informacja, czy badanie metodą Sangera potwierdziło wszystkie wcześniejsze wyniki. Zaprezentowano również zastosowaną metodę obliczeń statystycznych.

W rozdziale Wyniki, Doktorantka przedstawiła w tabelach; rozkład genotypów dla obu polimorfizmów, dla wszystkich badanych pacjentek, częstość genotypów dla obu polimorfizmów oraz częstość alleli, przy czym nie wykazano różnic występowania badanych wariantów pomiędzy obiema grupami. Nie wykazano również różnic w częstości występowania w grupie pacjentek z dwoma poronieniami i pacjentek z więcej niż dwoma utratami ciąży.

Dyskusja spełnia wymagania jakie stawiane są przed tego typu rozdziałem. Jest bardzo szczegółowa i prowadzona głównie w oparciu o doniesienia publikacyjne, znaczenia polimorfizmów w genie *FTO*, na schorzenia które mogą mieć wpływ na utratę ciąży, takie jak: otyłość, choroby sercowo-naczyniowe, zespół policystycznych jajników, cukrzycę czy uogólniony stan zapalny. W wielu cytowanych pracach niewątpliwie taka zależność została udowodniona. Dlatego warto podkreślić, że postawiona przez Doktorantkę hipoteza jest w pełni zasadna i wpisująca się nurt obecnych badań. Wyniki takich prac mają olbrzymi walor praktyczny w prowadzeniu diagnostyki u par z niepowodzeniami rozrodu, nawet jeśli są wynikami negatywnymi. Jednak tak jak napisała Doktorantka w Podsumowaniu, ograniczeniem pracy jest niewątpliwie brak informacji o masie ciała włączonych do badania pacjentek. Ja bym jeszcze dodała, że bardzo dużym ograniczeniem pracy była mała grupa badana. Z obowiązku recenzenta muszę zaznaczyć, że przy tak wysokiej częstości występowania obu wariantów: częstość występowania wariantu rs9930506 w populacji Europejskiej bez populacji Fińskiej wynosi 0.4439, natomiast wariantu

rs9939609 wynosi 0.4080 w tej samej populacji, wg. bazy GnomAD v.3.1.1, i przy tak nielicznej grupie badanej, nie było możliwości otrzymania wyników statystycznie istotnych. Jeśli się mylę, bardzo proszę o przedyskutowanie dla jakiej różnicy w częstości alleli w grupie badanej i kontrolnej, o określonych liczebnościach, możliwe byłoby osiągnięcie wyniku istotnie statystycznego. Szczególnie, że Doktorantka we Wniosku z pracy zaproponowała kontynuację badań nad polimorfizmami w genie *FTO*. Uwzględnienie w hipotezie badawczej minimalnej grupy badanej, pozwoliłoby w przyszłości na opublikowanie wyników pracy, co na obecnym etapie badań raczej nie jest możliwe.

Pomimo kilku krytycznych uwag, moja całościowa ocena pracy jest pozytywna, a rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych.

Tym samym, wnoszę do Rady Nauk Medycznych, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, o dopuszczenie Pani lek. Marty Kacprzak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,



INSTYTUT GENETYKI
ZAKŁAD GENETYKI
ul. ...
00-000 Warszawa

Warszawa 26.09.2023