

Recenzja?



*Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki  
Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodności oraz Leczenia Niepłodności*

93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289  
Tel. 422711181, 501502776  
kaczmarekpiotr1@gmail.com

Łódź, 06.09.2023

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Marty Kacprzak pt. „Ocena związku polimorfizmu nukleotydów rs9939609 oraz rs9930506 genu FTO z występowaniem poronień nawracających u kobiet.”.**

Poronienie jest najczęstszym powikłaniem w ciąży. Nawet co dziesiąta klinicznie potwierdzona ciąża ulega poronieniu, chociaż szacuje się, że odsetek ten może być nawet czterokrotnie wyższy. Według the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) poronienia nawracające definiowane są jako utrata trzech lub więcej kolejnych ciąż, podczas gdy the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) przyjmuje, że o poronieniach nawracających możemy mówić już w przypadku utraty dwóch ciąż. Poronienia nawracające są relatywnie częstym problemem, dotyczą około 1-5 % par w wieku reprodukcyjnym, starających się o potomstwo. Istnieją liczne teorie dotyczące przyczyn poronień nawracających co oznacza, że jest to problem złożony mający różną etiologię m.in. środowiskową, wady anatomiczne, przyczyny immunologiczne, a także genetyczne.

Właśnie ten ostatni aspekt potencjalnych przyczyn poronień nawracających zainspirował lek. med. Martę Kacprzak do analizy naukowej. Konkretnie polimorfizmy genu FTO, którego rolę stara się wielu autorów wykazać w wielu patologich tj. otyłości, cukrzycy, PCOS, zaburzeniach wzrastania płodu, chorobach nowotworowych narządów rodnych. Doktorantkę zaintrygował polimorfizm nukleotydów genu FTO rs 9939609, który jest częściej omawiany w piśmiennictwie oraz rzadziej analizowanego rs9930506. Określenie ich potencjalnego wpływu na problem poronień nawracających jest ciekawym i wartym opracowania tematem absolutnie nieczęstym w piśmiennictwie.

Realizację tej dysertacji umożliwiła niewątpliwie postać promotora – prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewskiego, który jest niekwestionowanym ekspertem w trudnej dziedzinie położnictwa – ginekologii oraz perinatologii a także promotorki pomocniczej dr n. med. Hanny Moczulskiej, której rzadkie aktualnie połączenie olbrzymiej wiedzy z genetyki klinicznej i położnictwa i ginekologii gwarantowała prawidłową realizację dysertacji.

Praca mogła powstać po połączeniu bazy pacjentek z Poradni Genetyki Klinicznej w Centralnym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz pacjentek hospitalizowanych w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym na bazie, którego działają Kliniki Położnicze I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Praca zawarta jest na 71 stronach starannego wydruku komputerowego. Ma układ typowy. Praktycznym ubarwieniem tekstu są 22 tabele i 4 ryciny.

We wstępie lek. med. Marta Kacprzak syntetycznie i w sposób bardzo uporządkowany omawia problem poronień nawracających przedstawiając odpowiednie definicje, epidemiologię i przyczyny. Na pochwałę zasługuje tabela 3 porównująca schematy diagnostyki poronień nawracających wg wytycznych RCOG, ASRM, ESHRE. Barwne ryciny pokazujące lokalizacje analizowanych polimorfizmów uzmysławiają na czym polega aktualnie analiza genetyczna. Język użyty we wstępie jak i później w dyskusji jest płynny, bezbłędny i przyjazny do czytania. Ta część dysertacji nie jest przeładowana i uważam to za pozytyw.

Piśmiennictwo obejmuje 113 pozycji, z których 36 opublikowanych jest w ostatnich 5 latach i jest adekwatne do tekstu, dobrze usystematyzowane i zdecydowanie wystarczające.

Materiał badany wyłoniono na drodze analizy retrospektywnej dokumentacji 402 pacjentek z Poradni Genetyki Klinicznej w Centralnym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi leczonych w latach 2010-2018 z powodu poronień nawracających (przynajmniej 2 utraty ciąży przed 22 tygodniem) z której 156 pacjentek zakwalifikowano do badania. Grupę kontrolną (n=90) wyłoniono z pacjentek hospitalizowanych w latach 2017-2018 w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym na bazie, którego działają Kliniki Położnicze I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, które urodziły o czasie przynajmniej dwoje zdrowych noworodków.

Warto tu zwrócić uwagę na bardzo precyzyjne i frapujące opisy metodologiczne. Oddają one ile wysiłku trzeba włożyć by uzyskać oczekiwane dane w nowoczesnej diagnostyce

genetycznej. Niekiedy opisy wykonywanych czynności mogą się wydawać zbyt szczegółowe ale to tylko pozytywnie poszerza wiedzę każdego odbiorcy wyników analiz genetycznych. Zwykle nieciekawy rozdział zrobił na mnie duże wrażenie. Metody statystyczne użyte do analizy badań były adekwatne do wymagań analizy materiału.

Badania otrzymały zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi nr RNN/208/15/KE z dnia 6 lipca 2015 r.

Cel przedstawionej dysertacji był krótki i racjonalny.

Wyniki przedstawiono syntetycznie i czytelnie. Ciekawym wątkiem zawartym w tab. 19 było porównanie występowania polimorfizmów w grupie pacjentek z dwoma poronieniami w stosunku do pacjentek z większą liczbą poronień, gdzie nota bene nie odnotowano różnic.

Dyskusja jest zwykle najciekawszym rozdziałem każdej dysertacji. Tak jest też w pracy lek. med. Marty Kacprzak. Nowością dla mnie jest podział dyskusji na podrozdziały tematyczne. Muszę powiedzieć, że to dobry pomysł. Nadał temu rozdziałowi przejrzystości i uporządkowania. Język dyskusji jest zrozumiały i logiczny. Wyniki własne i przemyślenia autorka płynnie porównuje do danych literaturowych. Dowiedzieć się tu można wielu ciekawych powiązań polimorfizmów głównie nukleotydu rs 9939609 z otyłością, chorobami układu sercowo - naczyniowego, cukrzycą, PCOS, GDM i FGR. Ciekawym poruszonym wątkiem jest możliwość wpływu na ekspresję FTO poprzez modyfikację stylu życia. Doniesienia jak sama Autorka wskazuje nie zawsze się pokrywają szczególnie w analizach z lat 2010-2012.

Wiele prac łączy chorobowość w ciąży i poza ciążą wywołaną występowaniem polimorfizmów rs 9939609 (głównie) i rs 9930506 w połączeniu z otyłością, do której jak udowodniono mogą predysponować. I tu jest właściwie jedyna moja uwaga do tej dysertacji. Mając dokumentację można było podejrzewam ocenić BMI analizowanych pacjentek i włączyć tą wartość do analizy. Tym bardziej, że wpływ otyłości na niepowodzenia położnicze w zakresie zajścia i kontynuacji ciąży jest od dawna udowodniony nie tylko od strony przyczyn genetycznych. Na usprawiedliwienie Autorka w podsumowaniu sama to zauważyła i złożyła samokrytykę. Jest to niewątpliwie temat do opracowania w dalszych badaniach na większej grupie, które powinny być kontynuowane w ocenie kolejnych polimorfizmów genu FTO. Jest to pierwsza praca oceniająca wpływ polimorfizmów rs9939609 oraz rs9930506 genu FTO z występowaniem poronień nawracających wśród kobiet populacji Polski - co warto podkreślić. Zdecydowanie pozytywne byłoby zwiększenie grupy badanej co także Autorka przyznaje.

Wnioski przedstawione przez autorkę są adekwatne do celów pracy oraz przeprowadzonej analizy danych. Brak wpływu analizowanych polimorfizmów na poronienia nawracające jest równie ważną informacją jak wpływ różnych innych czynników. Poszukiwanie każdego nowego czynnika, który mógłby pomóc parom dotkniętym poronieniami nawracającymi jest warte każdej kolejnej dysertacji i badań naukowych.

Reasumując pojedyncze uwagi zawarte powyżej absolutnie nie umniejszają wartości przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Kacprzak. Całym sercem zachęcam do dalszej analizy tego ciekawego zagadnienia.

Wybór tematu, sposób doboru metod badawczych i statystycznych, wykorzystanie dostępnego piśmiennictwa, przedstawienie i przedyskutowanie wyników popartych wnioskami świadczy o rozwiniętym u autora instynkcie naukowym co upoważnia mnie do stwierdzenia, iż rozprawa doktorska lek. med. Marty Kacprzak spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce tj. Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm. co upoważnia mnie do podjęcia z czystym sumieniem decyzji o dopuszczeniu Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Dr hab. n. med., prof. ICZMP Piotr Kaczmarek

Dziękuję Wydziałowi Lekarskiemu UM w Łodzi  
wpłynęło dnia 2023-09-15  
podpis *LK*