

Dr hab. n. med. Marek Murawski
Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wrocław, 30 grudnia 2024r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Mrozikiewicz pt. „Częstość występowania wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy oraz ocena ich łożyskowej ekspresji w grupie kobiet po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu”

Przedstawiona do oceny rozprawa została umieszczona na 109 stronach wydruku komputerowego i posiada układ typowy dla opracowań naukowych. Została oparta o cykl trzech prac opublikowanych w zagranicznych czasopismach naukowych o łącznym współczynniku wpływu - 13.108 i łącznej liczbie punktów MNiSW – 420. Publikacje wchodzące w skład cyklu dotyczą kompleksowego ujęcia zagadnienia nawracających niepowodzeń implantacji u kobiet leczonych z powodu niepłodności z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu, w oparciu o molekularną i genetyczną analizę mechanizmów angiogenezy łożyskowej.

Kandydatka postawiła sobie za cel ocenę częstości występowania wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy oraz ich ekspresji łożyskowej u kobiet po zapłodnieniu pozaustrojowym. Analiza ta została oparta o koncepcję badawczą, wskazującą na zaburzenia w procesie angiogenezy, prowadzące zarówno do niepowodzeń procesu implantacji zarodka, jak również do nieprawidłowości wczesnego rozwoju łożyska, stanowiących implikację szeregu powikłań w przebiegu ciąży. Koncepcja ta, szczególnie w aspekcie licznych doniesień wskazujących na zwiększone ryzyko zaburzeń placentacji po zapłodnieniu pozaustrojowym i transferze zarodka jest atrakcyjna, ze względu na fakt iż nieprawidłowości w funkcjonowaniu łożyska leżą u podstaw licznych patologii ciąży na różnych jej etapach. To z kolei, wobec burzliwego rozwoju technik wspomaganego rozrodu stosowanych w terapii niepłodności partnerskiej, staje się częstszą przyczyną hospitalizacji pacjentek poddanych tym procedurom na oddziałach patologii ciąży, zakończonych nierzadko stratą ciąży lub koniecznością wcześniejszego jej ukończenia, stanowiąc problem zarówno położniczy, jak i neonatologiczny.

We wstępie opracowania Kandydatka szczegółowo opisała etiopatogenezę, diagnostykę i terapię niepłodności partnerskiej, ze szczególnym uwzględnieniem technik wspomaganego rozrodu. W dalszej części wprowadzenia przedstawiła problematykę nawracających zaburzeń zagnieżdżenia zarodka w obrębie błony śluzowej jamy macicy, co wobec wciąż niedostatecznie poznanych mechanizmów procesu implantacji, nadal pozostaje istotnym kierunkiem badań naukowych medycyny rozrodu. Następnie omówione zostały mechanizmy procesu angiogenezy, ze szczególnym uwzględnieniem roli naczyniowo-nabłonkowego

czynnika wzrostu (VEGF) oraz czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGF2) i ich receptorów, jak również znaczenie czynników angiogennych w rozwoju łożyska wraz ze wszystkimi implikacjami klinicznymi jego zaburzeń. Ostatnia część wstępu zawiera rozważania na temat problemu nawracających niepowodzeń implantacji zarodków, w aspekcie znaczenia wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy oraz zaburzeń ich ekspresji, w oparciu o aktualną literaturę przedmiotu. Tym samym Kandydatka wykazała się nie tylko znajomością problematyki położnictwa, ginekologii i medycyny rozrodu, lecz także znaczącą ogólną wiedzą teoretyczną z zakresu nauk medycznych.

Cel pracy został bardzo precyzyjnie określony i stanowi ocenę częstości występowania wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy oraz analizę ich łożyskowej ekspresji w grupie kobiet po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu. Wiąże się to ściśle z analizą związku polimorfizmu niektórych genów angiogenezy z niepłodnością i nawracającymi niepowodzeniami implantacji, wskazującego na ich możliwy udział w etiologii tego powikłania. Oddzielnym problemem badawczym było określenie różnic w profilach ekspresji wybranych genów, związanych z procesem angiogenezy, w łożyskach po zapłodnieniu metodą wspomaganego rozrodu i naturalnym poczęciu u zdrowych kobiet. Badania zostały bardzo profesjonalnie zaplanowane i przeprowadzone, na ich wykonanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, a ich wyniki poddano analizie za pomocą standardowych metod statystycznych.

Pierwsza publikacja w ramach cyklu była pracą poglądową, stanowiącą podsumowanie aktualnej wiedzy literaturowej na temat najistotniejszych czynników, mogących mieć wpływ na występowanie nawracających niepowodzeń implantacji, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń równowagi immunologicznej i hormonalnej. Natomiast drugi i trzeci artykuł miały charakter prac oryginalnych, w których badano związek wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy: naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFA), czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) oraz ich receptorów: fms-podobnej kinazy tyrozynowej 1 (FLT1) i receptora zawierającego wstawkę kinazy (KDR) z ryzykiem wystąpienia nawracających niepowodzeń implantacji, jak również określono różnice w profilach ich ekspresji w łożyskach po zapłodnieniu metodą wspomaganego rozrodu i naturalnym poczęciu u zdrowych kobiet. Zasadnicza ewaluacja treści merytorycznych, zawartych w artykułach stanowiących cykl publikacji przedstawionej rozprawy doktorskiej została już dokonana przez recenzentów czasopism, w których zostały one opublikowane i nie wymaga osobnej oceny.

W podsumowaniu Kandydatka przedstawia implikacje kliniczne, wynikające z badań przeprowadzonych w cyklu prac i dotyczące najważniejszych zagadnień związanych z problematyką angiogenezy łożyskowej, w aspekcie częstości występowania wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy i ich ekspresji łożyskowej oraz potencjalnego wpływu na końcowy efekt terapeutyczny niepłodnych kobiet, leczonych technikami wspomaganego rozrodu.

Wyniki przeprowadzonych badań oraz wyciągnięte na ich podstawie wnioski stanowią odzwierciedlenie celów i założeń pracy i przedstawiają się interesująco. Wskazują bowiem na znaczenie angiogenezy łożyskowej jako kluczowego procesu dla krążenia płodowo-matczynego, który zapewnia efektywny rozwój łożyska i płodu. Powszechnie wiadomo, iż zachwianie równowagi pomiędzy czynnikami stymulującymi i hamującymi angiogenezę prowadzi do zaburzenia procesu powstawania naczyń w obrębie łożyska, upośledzającego krążenie maciczno-łożyskowe. Stanowi ono przyczynę nie tylko nieprawidłowości implantacji zarodka w obrębie błony śluzowej jamy macicy, lecz także zaburzeń placentacji, leżących u podstaw poważnych powikłań ciążowych, jak stan przedzruciawkowy, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, czy też wewnątrzmaciczne obumarcie płodu. Ponadto stwierdzone różnice w częstości występowania wariantów polimorficznych genów zaangażowanych w angiogenezę oraz różnice w ich ekspresji pozwalają na lepsze zrozumienie znaczenia szlaków biologicznych, regulujących prawidłowe funkcjonowanie łożyska i wpływających na rozwój płodu. Natomiast różnice w ekspresji czynników angiogennych w ciążach po zapłodnieniu *in vitro* i poczętych naturalnie mogą stanowić asumpt do podejmowania badań genetycznych szlaku angiogenezy jako czynnika predykcyjnego zapłodnienia pozaustrojowego, co w zestawieniu ze słuszną obserwacją o korzyściach wynikających z wykorzystania do transferu mrożonych zarodków, stanowić może podstawę do indywidualizacji algorytmu leczniczego niepłodności przy użyciu technik wspomaganego rozrodu. Należy zgodzić się ze stwierdzeniem, iż zrozumienie molekularnych procesów regulujących implantację może pomóc w przyszłości w opracowaniu lepszych strategii terapeutycznych w leczeniu niepłodności i zapobiegać nawracającym niepowodzeniom implantacji, poprzez identyfikację nowych wariantów polimorficznych i zaburzeń ekspresji genów szlaku angiogenezy.

Literatura obejmująca 119 pozycji piśmiennictwa, niemal wyłącznie anglojęzycznego i w 43 przypadkach pochodzącego z ostatniego dziesięciolecia, została dobrana prawidłowo. Praca napisana jest bardzo poprawnie stylistycznie i lingwistycznie, co powoduje że czyta się ją z dużym zainteresowaniem, chociaż Kandydatka nie ustrzegła się jednak kilku drobnych uchybień natury leksykalnej wobec których, z konieczności kompletnej recenzji, nie można przejść obojętnie. Uchybienia te w żaden sposób nie umniejszają jednak jej wartości merytorycznej, chociaż obowiązek recenzenta nakazuje je wymienić. Są to:

- na str. 10 (wers 16) – powinno być „w terapii niepłodnych par”.

- na str. 10 (wers 18) – powinno być „zarodków świeżych”,

(bo przecież zarodki mrożone również są żywe)

- na str. 21 (wers 7) – powinno być „implantacji”,

- na str. 44 (wers 1) – powinno być „assisted”.

- na str. 46 (wers 20) – powinno być „zapewnia”.

Podsumowując, rozprawę pt. „Częstość występowania wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy oraz ocena ich łożyskowej ekspresji w grupie kobiet po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu” należy ocenić pozytywnie, gdyż ma charakter nowatorski, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wnosi cenne informacje na temat problematyki angiogenezy łożyskowej, w aspekcie częstości występowania wybranych wariantów polimorficznych genów szlaku angiogenezy i ich ekspresji łożyskowej oraz potencjalnego wpływu na końcowy efekt terapeutyczny zapłodnienia pozaustrojowego.

Praca oparta jest na dojrzałej koncepcji, posiada duże walory edukacyjne i spełnia wszystkie wymogi stawiane przed rozprawami doktorskimi, 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 ze zm.). Badania zostały bardzo starannie wykonane w oparciu o uznaną metodykę naukową i stanowią istotny wkład Kandydatki w rozwój nauk medycznych w zakresie medycyny rozrodu, która wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Aleksandry Mrozikiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę fakt opublikowania wszystkich prac wchodzących w skład cyklu w czasopismach posiadających IF oraz każdej za 140 pkt MNiSW, jak również imponujący dorobek naukowy Kandydatki, uzyskany w stosunkowo krótkim czasie (11 publikacji pełnotekstowych, w tym 4 jako pierwszy autor) oraz bogatą działalność organizacyjną na polu studenckiego ruchu naukowego, wnoszę o wyróżnienie przedstawionej rozprawy doktorskiej.

Dr hab. n. med. MAREK MURAWSKI
SPECJALISTA GINEKOLOGII POŁOŻNICTWA
CHIRURG OGÓLNY
SPECJALISTA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ
Wrocław, ul. Chatybińskiego 3
5717575