



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra Perinatologii i Ginekologii
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Department of Perinatology and Gynecology
Poznan University of Medical Sciences
Division of Perinatology and Women's Diseases

Prof. dr hab. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

Poznań, 15.11.2018.

OCENA CYKLU PRAC PT.:
OCENA ROLI WYBRANYCH CZYNNIKÓW MOLEKULARNYCH W
ETIOPATOGENEZIE NIEPŁODNOŚCI U KOBIET Z ENDOMETRIOZĄ
LEK. MACIEJA OSIŃSKIEGO

Endometrioza dotyczy około 5-10% populacji kobiet w wieku rozrodczym i stanowi niejednokrotnie przyczynę niepłodności par leczoną przez wiele lat. Patomechanizm rozwoju endometriozy, przemieszczenie, zagnieżdżenie i rozrost endometrium poza jamą macicy, jak również wzrost jego aktywności wciąż pozostają niejasne. Do chwili obecnej powstało wiele teorii dotyczących etiologii choroby, ale przede wszystkim wskazuje się zaburzenia hormonalne: wzrost syntezy 17-beta-estradolu i jego zaburzone oddziaływanie w eutopowym i ektopowym endometrium z obniżeniem stężenia progesteronu oraz nieprawidłową ekspresją niektórych białek w procesie angiogenezy. W patomechanizmie endometriozy sugeruje się również podłoże genetyczne oraz interakcje genotyp-środowisko. Jednym z interesujących kierunków tych badań jest analiza genów kandydujących zaangażowanych w szlaki patofizjologiczne w rozwoju endometriozy.

W tym kontekście lek. Maciej Osiński podjął niesłychanie istotny problem kliniczny, którego podstawowym celem była analiza wybranych czynników molekularnych zaangażowanych w etiopatogenezę endometriozy.

Przedstawiony mi do oceny cykl składa się z 3 prac oryginalnych. Wszystkie napisane zostały w języku angielskim i opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych (2 w Ginekologii Polskiej IF=0.576, MNiSW 15.000 w 2018 roku, 1 w Journal of Assisted Reproduction Genetics IF=2.788, MNiSW 20.000 w 2017 roku). Wartość całego cyklu to IF=3.940, MNiSW 50.000. Jednocześnie Doktorant jest pierwszym Autorem we wszystkich publikacjach, a jego udział w powstawaniu każdej z nich wynosił 35%. Dodatkowym atutem prezentowanego cyklu publikacji jest jego realizacja w ramach przyznanego grantu „Ocena

ekspresji enzymów szlaku steroidogenezy w endometrium u kobiet z endometriozą oraz ich wariantów polimorficznych we krwi” (502-14-01110142-41198, badania naukowe dla młodych badaczy oraz uczestników czteroletnich studiów doktoranckich).

Omówienie cyklu publikacji przedstawia założenia i cele pracy wraz z uzasadnieniem połączenia publikacji w cykl, osiągnięcia badawcze kandydata na tle aktualnego stanu wiedzy, gdzie kolejne cele badawcze połączono z odpowiednimi publikacjami oraz podsumowanie najważniejszych wniosków. W następnej kolejności w omówieniu zamieszczono streszczenia prac w języku polskim i angielskim, kopie publikacji, zgodę współautorów na wykorzystanie publikacji z zaprezentowaniem wkładu własnego w poszczególne prace oraz zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu na przeprowadzenie badań. W całości zwraca uwagę staranna szata graficzna zawierająca wszystkie niezbędne elementy właściwe tego typu opracowaniom. Cały cykl prac jest spójny tematycznie i podejmuje ważną klinicznie tematykę związaną z endometriozą jako przyczyną niepłodności. W kolejnych publikacjach wyznaczono bardzo ambitne i wartościowe cele badawcze, które konsekwentnie zrealizowano.

W pracy 1 opublikowanej w *Ginekologii Polskiej* na podstawie wcześniejszych dostępnych badań GWAS (*Genome Wide Association Studies*) przeprowadzono badanie aż 10-ciu polimorfizmów jako czynników ryzyka endometriozy współistniejącej z niepłodnością w celu potwierdzenia związku tych regionów z rozwojem choroby. Badaniem objęto grupę 315 kobiet z niepłodnością i endometriozą. W pracy pokazano istotny statystycznie związek dwóch polimorfizmów rs12700667 w bliskim sąsiedztwie genu NFE2L3 oraz rs4141819 obok genu ETAA1 u kobiet niepłodnych z zaawansowaną endometriozą.

W pracy 2 opublikowanej w *Journal of Assisted Reproduction Genetics* analizowano polimorfizm 937A>G genu dehydrogenazy 17-betahydroksysteroidowej typu 1 (HSD17B1), istotnego enzymu modulującego aktywność układu estrogenowego. Oceniano 290 kobiet z endometriozą i 410 zdrowych kobiet z zachowaną płodnością. Najważniejszym wynikiem było pokazanie statystycznie istotnego związku polimorfizmu 937A>G HSD17B1 (wariant 937G HSD17B1) z endometriozą łagodną w stopniu I oraz II i jednocześnie wskazanie tego wariantu jako genetycznego czynnika zwiększającego ryzyko wystąpienia niepłodności współistniejącej z endometriozą.

Niezwykle ciekawą jest praca 3 opublikowana w *Ginekologii Polskiej* gdzie podjęto ocenę ekspresji genów dehydrogenazy 3-betahydroksysteroidowej typu 2 (HSD3B2), dehydrogenazy 17-betahydroksysteroidowej typu 1 (HSD17B1) oraz typu 2 (HSD17B2),

receptorów estrogenowych typu 1 (ESR1) oraz typu 2 (ESR2) oraz receptora androgenowego (AR) zaangażowanych w metabolizm i działanie steroidów w endometrium eutopowym w celu sprawdzenia, czy niepłodność związana z endometriozą może wynikać z ich zaburzonej ekspresji. Ekspresja wymienionych genów była oznaczana w fazie folikularnej oraz lutealnej u kobiet z zachowaną płodnością (17 osób) oraz z endometriozą (35 osób). Pokazano zwiększoną ekspresję genu dehydrogenazy 3-betahydroksysteroidowej typu 2 (HSD3B2) oraz receptora estrogenowego typu 1 (ESR1) w endometrium kobiet niepłodnych z endometriozą co może być związane z nieprawidłowym oddziaływaniem estradiolu E2 na endometrium w tej grupie kobiet.

Najważniejsze wnioski z przeprowadzonych badań pokazują korelację dwóch polimorfizmów rs12700667 w bliskim sąsiedztwie genu NFE2L3 oraz rs4141819 obok genu ETAA1 z zaawansowaną endometriozą współlistniejącą z niepłodnością, związek wariantu 937G genu dehydrogenazy 17-betahydroksysteroidowej typu 1 (HSD17B1) z ryzykiem niepłodności współlistniejącej z łagodną endometriozą (I oraz II stopień zaawansowania) oraz wzrost ekspresji mRNA dehydrogenazy 3-betahydroksysteroidowej typu 2 (HSD3B2) i receptora estrogenowego typu 1 (ESR1) w endometrium proliferacyjnym u niepłodnych kobiet z endometriozą. Przedstawione piśmiennictwo w prezentowanych publikacjach stanowi przegląd aktualnej literatury dostępny w obszarze omawianej tematyki.

Dodatkowo podkreślić należy, że w przedstawionych publikacjach badaniami objęto stosunkowo duże grupy kobiet, a w klasyfikacji do grup badanych zastosowano starannie przemyślane kryteria włączenia i wyłączenia. W publikacjach podzielono pacjentki według kryteriów *American Society for Reproductive Medicine* na grupę z endometriozą łagodną (I/II stopień) oraz zaawansowaną (III/IV stopień) oraz przeprowadzono badania typu case-control study. Umożliwia to uzyskanie bardziej podobnych grup badawczych i zwiększa prawidłowość metodologiczną przeprowadzonych analiz. Jednocześnie w trzeciej publikacji podjęto próbę odnalezienia związku działania czynników molekularnych z zaburzonym biologicznym efektem oddziaływania estradiolu E2 w endometrium, co pozwoliło na sformułowanie klinicznego wniosku braku optymalnych warunków do implantacji jako przyczyny niepłodności u kobiet z endometriozą. Opis zastosowanych metod badawczych analizy genetycznej oraz dobór metod analizy statystycznej nie budzi żadnych zastrzeżeń. Dyskusja wyników własnych z rezultatami prac innych autorów w każdej z publikacji jest wnikliwa merytorycznie i starannie opracowana. Te fragmenty wszystkich publikacji są bardzo ciekawe i wskazują na dużą dojrzałość naukową Doktoranta.

Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o drobnych błędach literowych i stylistycznych.

Podsumowując przedstawiony mi do oceny cykl publikacji uważam za bardzo wartościowy, pokazuje on zarówno aspekty kliniczne, jak i naukowe przeprowadzonych badań. Przedstawione publikacje są niezwykle interesującymi analizami podstaw genetycznych endometriozy u kobiet nieplodnych z populacji polskiej, jednocześnie stanowiąc kontynuację badań prowadzonych od kilkunastu lat przez promotora rozprawy Panią dr hab. n. med. Małgorzatę Szczepańską. Badaniami objęto duże grupy pacjentek, wskazując na znaczenie niektórych czynników molekularnych w etiopatogenezie endometriozy. Podkreślić należy wykorzystanie strategii badawczych z zakresu wysokowydajnych technik analizy genomu. Zwraca uwagę spójność przedstawionego cyklu zarówno pod względem tematycznym, jak również ram czasowych prezentowanych publikacji (prace opublikowane w przeciągu 2 lat). W całości cykl publikacji dzięki trafności wyboru tematu, wnikliwej analizie wariantów wybranych genów w odniesieniu do podatności na występowanie endometriozy stanowi bardzo istotny wkład w poznanie aspektów genetycznych rozwoju endometriozy.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Macieja Osińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę opisany powyżej charakter badań przedkładam Wysokiej Radzie wniosek o wyróżnienie prezentowanej rozprawy doktorskiej.

