UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU

KATEDRA GINEKOLOGII, POŁOŻNICTWA I ONKOLOGII GINEKOLOGICZNEJ
KLINIKA NIEPŁODNOŚCI I ENDOKRYNOLOGII ROZRODU
KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI: PROF. DR HAB. N. MED. LESZEK PAWELCZYK

ul. Polna 33
60-535 Poznań

tel. 61 8419 412
fax: 61 8419 612

e-mai: knier@ump.edu.pl

Poznań 17.09.2018

Ocena
rozprawy doktorskiej pt.
" Rola FSH i aromatazy w patogenezie endometriozy "
mgr Donaty Ponikwickiej-Tyszko

Od szeregu lat obserwuje się olbrzymie zainteresowanie problemem endometriozy i patomechanizmem jej powstawania jest dość mocno związane z niepłodnością. Endometrioza dotyczy prawdopodobnie około 2-22% kobiet bez objawów klinicznych oraz 13-48% kobiet z niepłodnością. Pomimo poznania wielu aspektów dotyczących rozwoju endometriozy wyniki badań są wciąż niezadowalające i nie wyjaśniają dlaczego u niektórych kobiet dochodzi do rozwoju choroby. Także leczenie endometriozy jest niezadowalające i u wielu chorych dochodzi do nawrotu choroby. Niezwykle ważnym aspektem jest poznanie mechanizmów powstawania tej choroby, a co za tym idzie nowych możliwości terapeutycznych.

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 83 strony i jest bardzo starannie rozplanowana.

Wstęp pracy obejmuje 14 stron , w tej części pracy, obejmującej wprowadzenie, mgr Poniwicka-Tyszko niezwykle wnikliwie i przejrzyście zapoznaje czytelnika z endometriozą. W podrozdziałach wstępu bardzo dokładnie zostały opisane: teorie powstawania endometriozy, obraz kliniczny endometriozy oraz diagnostyka tej choroby i leczenie. Autorka opisała również rodzaje endometriozy: torbiele endometrialne, endometriozę otrzewnową, endometriozę głęboko naciekającą. Najciekawszą częścią wstępu, będącą głównym przedmiotem dalszych badań były zagadnienia związane z regulacją hormonalną w ogniskach głębokiej endometriozy oraz rola estrogenów i receptorów estrogenowych w ogniskach endometriozy. Na koniec, doktorantka opisała znaczenie aromatazy, regulację transkrypcji genu aromatazy oraz rolę hormonu folikulotropowego i receptora FSH. Całość przedstawionej treści jest przejrzysta, a autorka w sposób dokładny, cytując bardzo obszernie pozycje piśmiennictwa, zawarła najistotniejsze elementy współczesnej wiedzy dotyczące endometriozy.

Cel pracy przedstawiony został w sposób jasny oraz w pełni uzasadniony we wstępie pracy. Szczegółowe cele zostały zawarte w 5 podpunktach mających na celu potwierdzenie, czy w ogniskach endometriozy stwierdza się funkcjonalną ekspresję receptora FSH, scharakteryzowanie ekspresji aromatazy, ekspresji jądrowych receptorów estrogenowych w endometriozie, ekspresji genów czynników transkrypcyjnych charakterystycznych dla jajnika w endometriozie oraz sprawdzenie czy lokalna produkcja estrogenów w ogniskach endometriozy może być regulowana bezpośrednio przez FSH.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje olbrzymi zakres zastosowanych technik badawczych biologii molekularnych, którymi posługiwała się doktorantka realizując założone cele. Podkreślić należy zgromadzenie bardzo dużej ilości materiału badawczego obejmującej 122 próbki tkanki endometriozy.

W rozdziale materiał i metody doktorantka na początku pisze o grupie kontrolnej w ilości n=30 kobiet, a potem opisuje materiał grupy kontrolnej aspirowanej od kobiet przed procedurą IVF – 20 z fazy proliferacyjnej i 20 z fazy wydzielniczej. Zakładam ze jest to pomyłka edytorska, ale uważam, że początek tego podrozdziału jest najmniej czytelnie opisany. Także uważam, że jeśli analizujemy jakąś wybrana część zebranego materiału to należy to opisać. Dalsza część tego podrozdziału bardzo dokładnie opisuje techniki jakimi posługiwała się doktorantka podczas eksperymentów. Bardzo dokładnie opisała metodę izolacji RNA, przeprowadzone reakcje PCR, hybrydyzację in situ oraz barwienie immunohistochemiczne i immunocytochemiczne wykazując znajomość opisanych technik.

Rozdział wyniki obejmuje 11 stron opisu wszystkich przeprowadzonych eksperymentów popartych 10 adekwatnymi rycinami. Plan realizowanych doświadczeń jest z naukowego punktu widzenia niezwykle logiczny i jasny. Godnym podkreślenia jest fakt, że sposób przedstawienia przez mgr Poniwicką-Tyszko uzyskanych wyników jest logiczny i czytelny, zarówno w części opisowej jak również graficznej. Prowadzenie badań obejmujących tak dużą liczbę analizowanych parametrów jak również zwięzły i jasny sposób przedstawienia wyników świadczą o wielkiej dojrzałości naukowej autorki.

Doktorantka wykazała wyższą ekspresję aromatazy w tkance endometriozy głęboko naciekającej i torbielach endometrialnych w porównaniu do prawidłowego endometrium, co potwierdziło wcześniejsze doniesienia na ten temat.

Najważniejszym osiągnięciem pracy jest wykazanie roli funkcjonalności receptora FSH w tkance endometrialnej. Doktorantka wykazała, że w eksplantach tkankowych endometriozy głęboko naciekającej, stymulacja FSH znacząco zwiększała ekspresję genu aromatazy zależną od promotora PII oraz produkcję E2. Świadczyło to o funkcjonalności układu FSH-FSHR w tym typie endometriozy i bezpośrednim wpływie na lokalną produkcję estrogenów w ogniskach endometriozy. Jest to niezwykle ważne osiągnięcie. Doktorantka stwierdziła również wyższą ekspresję ESR2 w endometriozie głęboko naciekającej w porównaniu do prawidłowego endometrium oraz istotne podwyższenie ekspresji ESR2 w eksplantach tkankowych endometriozy głęboko naciekającej stymulowanych FSH. Ciekawym aspektem było stwierdzenie zwiększonej aktywności ESR2 po stymulacji FSH co może się przekładać na wrażliwość ognisk na działanie estrogenów.

W dość kompaktowej dyskusji , która obejmuje 4 strony doktorantka nie tylko omawia uzyskane w pracy wyniki, ale z dużą swobodą i znawstwem podejmuje próbę ich interpretacji oraz wyjaśnienia możliwych mechanizmów leżących u podstaw rozwoju endometriozy.

Mnie osobiście dość intryguje obecność FSHR w endometrium. Doktorantka znalazła śladową ekspresję w fazie wydzielniczej, inni autorzy cytowani w pracy doktorskiej w obu fazach, jak i nawet w komórkach naczyń krwionośnych. Tak samo w tej pracy w myometrium nie ma żadnej ekspresji FSHR, a inni autorzy pokazali ekspresje. Teraz, kiedy temat pozagonadalnej ekspresji FSHR jest bardzo intrygujący, bardzo chętnie usłyszałabym od doktorantki opinie na ten temat. Czy ekspresja FSHR w niegonadalnych tkankach jest funkcjonalna?

Wyciągnięte przez mgr Ponikwicka-Tyszko wnioski są niezwykle adekwatne do uzyskanych przez niego wyników i w pełni korespondują z założonymi w pracy celom.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że autorka z dużą swobodą posługuje się niezwykle bogatymi, współczesnymi pozycjami piśmiennictwa co dodatkowo podkreśla znajomość podjętego problemu i warsztatu naukowego doktorantki oraz podnosi wartość pracy.

Podsumowując, należy stwierdzić, że mgr Poniwicka-Tyszko po raz pierwszy dokonała kompleksowej analizy skomplikowanych mechanizmów biologicznych zachodzących w ogniskach głębokiej endometriozy. Wiemy, że leczenie endometriozy jest niezwykle trudne i wielokrotnie nieskuteczne, a w szczególności endometriozy głęboko naciekającej i torbieli endometrialnych. Rozpoznanie roli receptora FSH w takich tkankach endometriozy daje możliwość zastosowania w leczeniu antagonisty GnRH. Bardzo ważnym aspektem praktycznym pracy jest możliwość połączenia wiedzy z nauk podstawowych a wymiernym efektem dla chorej z endometriozą.

Rozprawa doktorska została wykonana precyzyjnie z dużym nakładem pracy, napisana jest rzeczowo i przejrzyście. Przedstawiona do oceny rozprawa upoważnia mnie do wystąpienia do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Donaty Ponikwickiej-Tyszko do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

dr hab. n. med. Beata Banaszewska