

Kierownik Ośrodka
Leczenia Niepłodności
Szpital Gameta Łódź
ul. Rudzka 34/36
95-030 Rzgów k/Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej
Pani Marii Sztachelskiej
pt. Zmiany ekspresji receptorów progesteronowych i ich rola
w endometrium w cyklu miesięczkowym

Niepowodzenia rozrodu spowodowane zaburzeniami implantacji są problemem zdrowotnym dotyczącym znacznej liczby par na całym Świecie. Leczenie niepłodności metodą pozaustrojowego zapłodnienia (IVF) dało unikalną możliwość obserwacji wczesnego rozwoju zarodków ludzkich. Wykazano, że główną przyczyną braku prawidłowej implantacji są liczne nieprawidłowości zarodków. Istnieją jednak dowody sugerujące, że u części pacjentów przyczyna braku implantacji jest po stronie endometrium. Niestety dostępna w tym zakresie wiedza jest tylko częścią „wierzchołka góry lodowej”. Skutkuje to tym, że nierzadko wykonywane badania z krwi obwodowej i stosowane terapie immunologiczne mają charakter tylko i wyłącznie eksperymentalny. Ponadto obecnie stosowane metody diagnostyki endometrium (ekspresja genów potencjalnie odpowiedzialnych za implantację, określanie mikrobiomu, immunohistochemia) nie spełniły w pełni wstępnych oczekiwań. Istotne jest więc dalsze poszukiwanie wiarygodnych testów diagnostycznych, które mogą doprowadzić do zmniejszenia strat zarodków o prawidłowej genetyce i potencjale rozwojowym.

Temat pracy przedstawionej mi do oceny przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku jest bardzo interesujący. Doktorantka podjęła się określenia profilu ekspresji receptorów progesteronowych w endometrium oraz określenia wybranych markerów receptywności endometrium i przemiany doczesnowej.

Praca składa się ze 79 stron i została podzielona na 9 rozdziałów zgodnie z przyjętymi zasadami. Na początku doktorantka zamieściła spis treści. Kolejne rozdziały pracy to: streszczenie w języku polskim i angielskim, lista skrótów, wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, spis rycin, spis tabel oraz piśmiennictwo. Ponadto praca została napisana prawidłowo pod względem stylistycznym. Zwraca uwagę starannie przygotowana szata graficzna oraz dbałość doktorantki o prawidłową edycję tekstu.

Należy zaznaczyć, że praca była finansowana przez Narodowe Centrum Nauki (grant nr 2014/13/N/NZ4/04408).

Wstęp

W tym rozdziale Pani Maria Sztachelska jasno wprowadza w tematykę badawczą. Przedstawia wyczerpująco istotne z punktu widzenia pracy informacje związane budową i fizjologią endometrium. Ponadto omawia szczegółowo zasady regulacji hormonalnej, zmiany cykliczne w endometrium na podstawie aktualnej literatury. Tekst jest uzupełniony starannymi i przejrzystymi schematami. W związku z tym ta część pracy może być dobrym kompendium aktualnej wiedzy nie tylko dla osób zainteresowanych powyższą tematyką.

Cele pracy

Doktorantka w sposób jasny i prawidłowy przedstawiła główny cel badawczy. Było nim: scharakteryzowanie profilu ekspresji receptorów progesteronowych w fazie proliferacyjnej i sekrecyjnej oraz ich roli w przemianie doczesnowej endometrium.

Ponadto w czterech celach szczegółowych postawiła sobie za zadanie:

- 1) Ocenę ekspresji genów i białek receptorów progesteronowych w tkankach endometrium w cyklu miesięczkowym.
- 2) Ocenę zmian ekspresji genów receptorów progesteronowych w przebiegu przemiany doczesnowej komórek zrębu.
- 3) Zbadanie znaczenia receptorów progesteronowych i ich wpływu na przemianę doczesnową przy użyciu specyficznych inhibitorów jądrowych i błonowych receptorów progesteronowych.

- 4) Zbadanie wpływu stymulacji progesteronem oraz specyficznych inhibitorów jądrowych i błonowych receptorów progesteronowych na ekspresję genów receptorów kwasu lizofosfatydowego i sfingo-1-fosforanu.

Materiał i metody

Doktorantka prawidłowo dobrała badaną grupę i materiał badawczy. Badaniami objęto grupę 20 kobiet leczonych metodą IVF z powodu czynnika męskiego. Pobrane tkanki endometrium podzielono na grupy w zależności od fazy cyklu w której wykonano biopsję. Narzędzia statystyczne do analizy danych zostały dobrane właściwie. Zgodę na badanie wydała Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Wyniki

Wyniki zostały opisane jasno w sześciu podrozdziałach. Ponadto zamieszczono wysokiej jakości autorskie fotografie przedstawiające lokalizację receptorów progesteronowych w endometrium zarówno w fazie proliferacyjnej jak i sekrecyjnej wraz z kontrolą pozytywną i negatywną. Potwierdza to zaangażowanie i własny wkład pracy doktorantki w badanie.

Dyskusja

Dyskusja została przeprowadzona niezwykle wyczerpująco i rzetelnie. Doktorantka szczegółowo przeanalizowała otrzymane wyniki a następnie porównała je z aktualnie dostępnym piśmiennictwem. Wysoka wartość merytoryczna tego rozdziału świadczy nie tylko o szerokiej wiedzy ale również umiejętności analizy piśmiennictwa.

Wnioski

Sześć wniosków zostało sformułowane jasno i poprawnie.

1. Ekspresja błonowych i jądrowych receptorów progesteronowych obecna jest w endometrium we wszystkich fazach cyklu.
2. W wywołaniu przemiany doczesnowej uczestniczą jądrowe receptory progesteronowe.
3. Receptor PGRMC1 uczestniczy w regulacji przemiany doczesnowej ograniczając ją.

4. Aktywacja błonowych receptorów progesteronowych nie wywołuje reakcji doczesnowej.
5. Ekspresja receptorów lizofosfolipidów jest regulowana poprzez progesteron, prawdopodobnie pełnią one istotną rolę w przygotowaniu przemiany doczesnowej endometrium.
6. Badanie reakcji doczesnowej in vitro w endometrium w przyszłości może być testem diagnostycznym w grupie pacjentek z niepowodzeniami implantacji.

Piśmiennictwo

Rozdział ten zawiera właściwie dobraną, aktualną bibliografię składającą się z 111 pozycji piśmiennictwa uporządkowanych zgodnie z porządkiem alfabetycznym.

Podsumowanie recenzji

Pani Maria Sztachelska wykazała dobrą znajomość problemu przemian endometrium w trakcie cyklu miesięcznego, szlaków sygnałowych progesteronu oraz molekularnych markerów receptywności. Niestety aktualne rekomendacje towarzystw naukowych nie wskazują jasnej drogi postępowania w przypadku nawracających braków implantacji zarodka. Istotne jest to, że praca wpisuje się w najnowsze trendy medycyny rozrodu czyli poszukiwanie popartych wartościowymi dowodami naukowymi przyczyn nawracających braków implantacji i strat wczesnych ciąż. Mam nadzieję, że Pani Maria Sztachelska będzie kontynuowała swoje badania. Dzięki temu będzie możliwa poprawa sposobu postępowania u par z niepowodzeniami implantacji które obecnie niestety są oparte o medycynę eksperymentalną.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska w mojej opinii spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych zgodnie z aktualnie obowiązującym prawem. Na tej podstawie pozwalam sobie przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Pani Marii Sztachelskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wartość naukową pracy, wysoką jakość oraz oryginalność przeprowadzonych badań wnoszę o wyróżnienie pracy.

