



UNIWERSYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI



**I KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA  
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI  
Klinika Medycyny Płodowej i Ginekologii**

**Kierownik Katedry i Kliniki:  
Prof.dr hab.med.Piotr Sieroszewski**  
ul.Wileńska 37, 94-029 Łódź  
tel/fax (42) 686-04-71

Łódź, 18.07.2022

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

**Magister Katarzyny Kowalczyk**

zatułowanej:

„Ocena przydatności metody porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy CGH do poszukiwania genetycznych przyczyn wrodzonych wad rozwojowych u płodów.”

Rada Naukowa Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie powierzyła mi funkcję recenzenta pracy doktorskiej mgr Katarzyny Kowalczyk w związku z jej staraniami o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Z zainteresowaniem zapoznałem się z recenzowaną pracą doktorską, która zajmuje się zastosowaniem nowoczesnych badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej. Pracę stanowi zbiór 4 artykułów opublikowanych w czasopiśmie o wysokim współczynniku wpływu (Impact Factor – IF), które stanowią o dużej wartości ocenianej dysertacji. Zwraca uwagę wysoki IF – 16,042, jak i punktacja MNiSW – 400 punktów, co podnosi wartość ocenianej pracy doktorskiej. Tematyka pracy jest skoncentrowana na analizie zastosowania hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy aCGH w diagnostyce prenatalnej. Jest to dziedzina diagnostyki medycznej, w której dokonuje się gwałtowny rozwój od dziesięcioleci, a której postępy dotyczą zarówno części położniczej jak i genetycznej. Publikacje Doktorantki zajmują się zaawansowaną techniką prenatalnej diagnostyki genetycznej możliwą do wykonania po pobraniu inwazyjnym materiału biologicznego w trakcie ciąży.

Uważam, że podjęcie powyższego tematu jest dowodem na nowoczesną metodykę diagnostyczną stosowaną w Zakładzie Genetyki Medycznej IMID, który prowadzi Promotor pan profesor Jerzy Bał.

Praca doktorska stanowi zbiór wysokopunktowanych publikacji, z których w pierwszej, drugiej i czwartej Doktorantka jest pierwszym autorem a w trzeciej jest autorem w zespole badawczym.

Załączone publikacje poprzedza opis pracy wyjaśniający całościowo wybór tematu badań. Wstęp opisuje dokładnie problem wad rozwojowych płodu oraz zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników i światowych towarzystw naukowych odnośnie ich diagnostyki. Koncentruje się na metodach diagnostyki genetycznej z tkanek pobranych inwazyjnie w ciąży. Podaje liczbę wykonanych badań w jednostce macierzystej, co upewnia czytającego o już wspomnianym dużym doświadczeniu w prowadzeniu zaawansowanej diagnostyki prenatalnej. Klasyfikując rodzaje nieprawidłowości genetycznych stwierdzanych w toku prowadzonych badań pokazuje dalsze ścieżki diagnostyczne prowadzące do rozpoznania. Kolejnym rozdziałem jest cel badania podzielony na 4 punkty poprzedzone opisem możliwości diagnostycznych metody aCGH. Uważam, że opis ten powinien znaleźć się w podsumowaniu wstępu pozostawiając w rozdziale cel wspomniane 4 punkty szczegółowe. Dla przejrzystości opisu proponuję wyróżnić główny cel badania, którym wydaje się być punkt 4, z podaniem podpunktów szczegółowych.

W następnym rozdziale krótko opisana jest metodyka badań, co jednak wydaje się być w zupełności wystarczające w pracy doktorskiej stanowiącej zbiór publikacji posiadających swoje opisy metodyki badania. Zwraca uwagę duża grupa badanych kobiet ciężarnych podnosząca wagę badań, możliwość oceny statystycznej oraz prawidłowość wyciągnięcia wniosków.

Następnie czytelnik zapoznaje się z poszczególnymi publikacjami stanowiącymi elementy zbioru prac będących składowymi dysertacji. Pierwsza z prac omawia zastosowanie metody porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy aCGH w diagnostyce przyczyn poronień nawracających. Wyniki są interesujące pokazując w większości badanych przypadków nieprawidłowości kariotypu z materiału z poronień. Druga praca analizuje częstość nieprawidłowości genetycznych u płodów z rozpoznaniem wrodzonej wady serca w trakcie ciąży. Zwraca uwagę duża grupa badana (484 płody) u której przeprowadzono diagnostykę także nowoczesną metodą mikromacierzy aCGH. U znacznego odsetka grupy

badanej stwierdzono nieprawidłowości kariotypu, wśród których wiodącą rolę odgrywały aneuploidie oraz aberracje strukturalne (zgodnie z oczekiwaniem najczęstsza to mikrodelecja 22q11.2). Bardzo ciekawa praca z punktu widzenia określania przyczyn CHD u płodu a co warto podkreślić, tak szczegółowe i pełne oznaczenie przyczyn tych wad nie byłoby możliwe bez zastosowania tak zaawansowanego, genetycznego warsztatu badawczego. Trzecia publikacja udowadnia jak przydatnym narzędziem diagnostycznym w genetyce prenatalnej jest sekwencjonowanie eksomowe WES. U płodu z prenatalnym podejrzeniem zespołu FADS (sekwencja deformacyjnej akinezji płodu) pomimo pierwotnie nierozpoznania podłoża wady w badaniu aCGH ustalono ostateczną diagnozę przy użyciu analizy metodą WES. Publikację oraz metodykę pracy należy uznać za nowatorską w diagnostyce prenatalnej w Polsce. Czwarta publikacja w dysertacji doktorskiej imponuje wielką jak na realia diagnostyki prenatalnej grupą badaną liczącą 7400 badań ciąży metodą mikromacierzy aCGH. W badanej grupie wysokiego ryzyka wad rozwojowych płodów w ciąży stwierdzono znaczny odsetek nieprawidłowości kariotypu, z czego duży odsetek stanowiły zaburzenia strukturalne chromosomów płodu. Wyniki pracy jednoznacznie potwierdzają wysoką użyteczność metody aCGH w diagnostyce prenatalnej, a co najważniejsze jej supremację w tej dziedzinie, ze względu na dokładność rozpoznawczą znacznie przekraczającą klasyczną metodę oceny kariotypu płodu.

Kolejnym rozdziałem pracy doktorskiej jest podsumowanie uzyskanych wyników w spójnie przedstawionym dorobku naukowym opierającym się na jednolicie metodycznie przeprowadzonych badaniach genetycznych w diagnostyce prenatalnej. Autorka słusznie stwierdza, że standardem badania powinna stać się porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy aCGH a w przypadkach wymagających dalszej analizy technika WES/WGS. Jeszcze raz podkreślam olbrzymią grupę badaną liczącą 7400 kobiet w ciąży, która stanowi o doskonałości pracy i uzyskanych w toku jej prowadzenia wynikach.

Pracę podsumowują wnioski w liczbie siedmiu – doceniając chęć Doktorantki do szczegółowego podsumowania wyników swojej pracy sugerowałbym jednak ograniczenie ich liczby do niezbędnych głównych stwierdzeń. Wniosek 1 i 5 można scalić jako omawiający to samo, wniosek 7 jest przedstawieniem wyników, wniosek 2 i 3 proponuję także przedstawić jako jeden. Myślę, że skupienie się na najważniejszych punktach tej niewątpliwie nowatorskiej i interesującej każdego, kto zajmuje się diagnostyką prenatalną pracy badawczej pokaże sedno konkluzji podsumowujących badania.

Muszę podkreślić, że przeprowadzone badania świadczą o nienagannej metodyce badawczej Doktorantki oraz zaawansowaniu technologicznym Zakładu Genetyki Medycznej IMiD, w którym zostały one wykonane. Dobór metody, zagadnienia analizowanego w dysertacji oraz ostatecznie uzyskanych wyników to także efekt olbrzymiego doświadczenia oraz ciekawości naukowej Promotorów rozprawy doktorskiej.

Warto także podkreślić walor praktyczny przeprowadzonych badań nad przydatnością metody aCGH w diagnostyce prenatalnej, pokazujący kierunek rozwoju diagnostyki genetycznej w ciąży.

Zawarte w pracy doktorskiej publikacje opatrzone są spisami aktualnego piśmiennictwa międzynarodowego. W pracy doktorskiej zawarty jest także opis angielski, oświadczenia autorów publikacji oraz zgody komisji etycznej na przeprowadzenie badań.

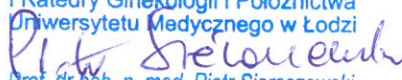
Moja całościowa ocena jest pozytywna i wyraża przekonanie o wysokiej wartości naukowej i praktycznej przeprowadzonych przez Doktorantkę badań w kształtowaniu współczesnej genetycznej diagnostyki prenatalnej. Rozprawa dowodzi o doskonałej metodyce badawczej użytej przez Autorkę do opracowania wyników diagnostyki genetycznej w ciąży.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce.

Reasumując mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie magister Katarzyny Kowalczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego i przyznanie Jej tytułu doktora nauk medycznych.

Jednocześnie biorąc pod uwagę nowatorski charakter pracy, wielkość grupy badanej oraz przede wszystkim istotę wyników przedstawionych w pracy dla prenatalnej diagnostyki genetycznej wnioskuję o wyróżnienie dysertacji doktorskiej magister Katarzyny Kowalczyk.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK  
I Katedry Ginekologii i Położnictwa  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
  
Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski