

Dr hab. Dorota Wyględowska-Promieńska
Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki
WNMK SUM w Katowicach

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Agnieszki Skowry pt.: "Rola układu dopełniacza w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem".

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest przewlekłą, nieodwracalną i postępującą chorobą, w której dochodzi do utraty centralnego widzenia na skutek uszkodzenia plamki.

Początkowo choroba nie daje objawów ale w miarę nasilania się procesu chorobowego pojawiają się trudności z czytaniem, krzywienie linii, zniekształcenie obrazu, mroczek w środkowej części pola widzenia. Rozróżnia się dwie formy AMD: suchą-łagodniej i wolniej postępującą oraz wysiękową charakteryzującą się gwałtownym rozwojem i krótszym czasem postępu uszkodzenia siatkówki, prowadzącym do utraty widzenia w 90% przypadków.

Czynniki ryzyka AMD dzieli się na niemodyfikowalne (wiek, płeć, rasa, kolor tęczówki, warianty genetyczne) oraz modyfikowalne (palenie tytoniu, ekspozycja na światło słoneczne, otyłość, dieta bogata w tłuszcze, substancje egzogenne).

Badania naukowe wykazują związek pomiędzy rozwojem AMD a procesami zapalnymi powiązanych z aktywnością układu dopełniacza, stresem oksydacyjnym i reakcjami fotochemicznymi na poziomie siatkówki. Sprzyja temu fakt, że siatkówka należy do tkanek o największym metabolizmie tlenowym w organizmie.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Agnieszki Skowry dotyczy bardzo aktualnego tematu, gdyż stale wzrastająca liczba chorych na AMD na świecie stanowi rosnące wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. Obecnie liczba chorych globalnie sięga 196 milionów z czego ok 5,3% jest w stanie zagrażającym znacznemu uszkodzeniu widzenia.

Praca jest odpowiedzią na postawione cele obejmujące analizę roli układu dopełniacza w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz oceny endogennych i egzogennych czynników ryzyka AMD.

Doktorantka postawiła sobie bardzo ambitny cel obejmujący ocenę występowania różnych wariantów genowych mutacji genu dla czynnika H dopełniacza oraz oceny wpływu substancji egzogennych na występowanie AMD.

Rozprawa doktorska lekarz Agnieszki Skowryry posiada ogólnie przyjęty układ dla tego typu dysertacji, liczy 151 stron, zawiera spis treści, rycin, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa, zgodę Komisji Bioetycznej, formularz informacji dla pacjenta, formularz świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym i badaniu genetycznym, formularz badania ankietowego, formularz badania przedmiotowego.

Rozdział „Wstęp” podzielony został na podrozdziały, których lektura pozwala wprowadzić czytającego do problematyki poruszanej w dalszej części pracy. Krótki opis jednostki chorobowej AMD obejmujący epidemiologię, czynniki ryzyka i patogenezę jest zupełnie wystarczający dla celów dysertacji.

Podrozdział dotyczący układu dopełniacza zawiera zarówno informacje podstawowe jak i szereg informacji dotyczących drogi aktywacji, markerów aktywacji układu dopełniacza, jego funkcji oraz roli w procesach immunologicznych. Porusza również doniesienia na temat wariantów genowych mutacji genu dla czynnika H dopełniacza (Y402H).

Doktorantka bardzo wnikliwie analizuje i omawia tematykę dotyczącą zagadnienia układu dopełniacza, przedstawiając również dane historyczne najstarszego filogenetycznie mechanizmu odporności w podrozdziale „Dopełniacz- zapomniany fragment immunologii.”

W podrozdziale „Drogi aktywacji układu dopełniacza lekarz Agnieszka Skowryra zamieściła schemat własny przedstawiający w przejrzysty i czytelny sposób drogę aktywacji układu dopełniacza, co świadczy o dużej znajomości tematyki immunologii.

Założeniem pracy doktorantki było poszerzenie wiedzy na temat związku procesu aktywacji układu dopełniacza, a także wpływu czynników egzogennych na występowanie AMD.

Celem pracy było pogłębienie wiedzy z zakresu układu dopełniacza w patogenezie AMD poprzez zbadanie stopnia aktywacji układu dopełniacza u pacjentów z suchą i wysiękową postacią choroby oraz w grupie kontrolnej, scharakteryzowanie endogennych i egzogennych czynników ryzyka AMD oraz przeanalizowanie związków pomiędzy badanymi czynnikami a występowaniem różnych postaci AMD.

W rozdziale „Materiał i Metody” Doktorantka szczegółowo i trafnie przedstawia kryteria włączenia i wykluczenia z badania w grupie pacjentów z wysiękową i suchą postacią AMD. Charakteryzuje również kryteria włączenia dla grupy kontrolnej.

Do badania zakwalifikowano 133 pacjentów, z czego 90 osób stanowili pacjenci z AMD. Wszystkie osoby zostały zbadane i zakwalifikowane przez lekarz Agnieszkę Skowryrę.

Pacjentów podzielono na 3 główne grupy: z suchą postacią AMD (46 osób), z wysiękową (44 osoby) oraz grupę kontrolną (43 pacjentów bez zwyrodnienia plamki). Wszystkich pacjentów podzielono według stopnia zaawansowania choroby bazując na czterostopniowej skali oceny zaawansowania choroby AREDS.

U zakwalifikowanych do badania pacjentów przeprowadzono: badanie ankietowe, badanie okulistyczne, oznaczono w surowicy krwi fragmenty aktywacji układu dopełniacza (C3b, Bb, sC5b-9), przeprowadzono genotypowanie polimorfizmu Y402H w genie dla czynnika H dopełniacza i określono warianty genowe występujące w badanej populacji.

Analizę statystyczną dokonano przy ujęciu wielu testów takich jak, test chi-kwadrat, Kruskala-Wallisa, Wilcoxon, korelacji Spearmana, jak również z zastosowaniem statystyki opisowej.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników opracowano z ogólnie przyjętymi regułami a zasadność wykorzystanych testów nie budzi wątpliwości.

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawia w dwóch głównych rozdziałach dotyczących analizy potencjalnych czynników ryzyka zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz dotyczących badań laboratoryjnych krwi pacjentów: morfologia, składowe dopełniacze.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w rozkładzie występowania wariantów genowych Y402H pomiędzy badanymi grupami. Najczęściej obserwowanym wariantem w badanej grupie pacjentów był wariant Y. Wśród czynników ryzyka zaobserwowano, że zarówno w suchej jak i wsiąkowej postaci AMD wariant mutacji C genu dla czynnika H dopełniacza (Y402H) częściej występuje u pacjentów ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem.

W pracy przedstawiono dane potwierdzające tezę, że u pacjentów z wariantem genowym C palenie papierosów oraz zwiększenie ekspozycji na światło słoneczne stanowią istotne statystycznie ryzyko zachorowania na AMD.

Zaobserwowano również związek pomiędzy występowaniem wariantów genowych T oraz Y a noszeniem okularów z filtrem.

Przeprowadzona analiza stężeń produktów aktywacji układu dopełniacza wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami pacjentów. Przedstawione wyniki potwierdzają znaczącą rolę układu dopełniacza w patogenezie AMD w badanej grupie pacjentów i wskazują, że choroba ta jest najprawdopodobniej lokalną manifestacją ogólnoustrojowej patologii.

Doktorantka wykazuje istotny statystycznie związek pomiędzy ekspozycją na światło, paleniem papierosów, nadciśnieniem tętniczym a występowaniem AMD.

Lekarz Agnieszka Skowyrza wyniki swoich badań przedstawia umiejętnie i w bardzo wyczerpującym zakresie.

Na podstawie przeprowadzonych i wnikliwie przeanalizowanych badań Doktorantka wyciąga trafne wnioski, które realizują założone i zaplanowane etapy badania. Zbadanie i poszerzenie wiedzy na temat roli AMD może w przyszłości pomóc w wyselekcjonowaniu grup pacjentów ryzyka.

Dysertacja oprócz materiału merytorycznego zawiera bardzo obszerny materiał graficzny reprezentowany pod postacią tabel (48), rycin (26).

Piśmiennictwo zawarte w rozprawie obejmuje 261 pozycji literatury zagranicznej i krajowej, wśród których większość ukazała się w ciągu ostatnich 15 lat. Literatura została prawidłowo dobrana i cytowana.

Poddana ocenie dysertacja porusza bardzo aktualny i istotny społecznie problem. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem dotyka głównie osób po 55 roku życia i jest najczęstszą przyczyną ślepoty w tej grupie chorych w krajach rozwiniętych.

Dlatego też nowatorski charakter pracy polegający na analizie interakcji pomiędzy egzogennymi czynnikami ryzyka AMD oraz czynnikami związanymi z występowaniem mutacji genowych może pozwolić wyselekcjonować i lepiej diagnozować bardziej narażonych pacjentów.

Całość recenzowanej pracy oceniam dobrze, a jej skonstruowanie świadczy, że Doktorantka dysponuje doświadczeniem analitycznym oraz potrafi samodzielnie rozwiązywać problemy naukowe.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13ust 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. DZ.U. ,z 2017; poz. 1789).

Mając na uwadze wartości merytoryczne i praktyczne Rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Skowry zatytułowanej "Rola układu dopełniacza w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem" zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze powyższe, jak i całokształt przeprowadzonych badań wnioskuję o wyróżnienie Rozprawy Doktorskiej lekarz Agnieszki Skowry.

Dr hab. n. med.
Dorota Wyględowska-Promieńska
SPECJALISTA CHOROÓB OCZU
6394972

Dr hab. n. med. Dorota Wyględowska- Promieńska