

Akceptuję
HJW

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz
Kierownik Kliniki Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 04.29.2022

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Kamila Szulborskiego pt.:
„ Charakterystyka kliniczna pacjentów z chorobą Stargardta, z
potwierdzoną mutacją w genie *ABCA4* „

Promotor: prof. dr hab. Jacek P. Szaflik

Choroba Stargardta (STGD) jest najczęstszą wrodzoną dystrofią plamki, ujawniającą się najczęściej w 2 dekadzie życia i została po raz pierwszy opisana w 1909 r. Przez Karla Brunona Stargardta z Uniwersytetu w Sztrasburgu. Kolejnym ważnym badaczem był Szwajcar Adolf Francescetti, który w 1965r. wprowadził termin fundus flavimaculatus i zauważył, że obie te jednostki są do siebie bardzo podobne fenotypowo. Stosunkowo niedawno, bo w 1971 r. August Deutman szczegółowo opisał grupę pacjentów z chorobą Stargardta i fundus flavimaculatus. W 1971 r. Gerald Fishman z Chicago wprowadził jednolitą, obowiązującą do dzisiaj, klasyfikację opartą na obrazie dna oka. W tym samym roku, nastąpił prawdziwy przełom, stanowiący kamień milowy w zrozumieniu patofizjologii schorzenia, a było nim poznanie funkcji białka *ABCA4*. Ostatecznie zsekwencjonowanie genu *ABCA4* w 1997 r. otworzyło nowe możliwości diagnostyki genetycznej, a tym samym badań korelacji fenotypowo – genotypowych.

Mając powyższe aspekty na względzie należy przyjąć z uznaniem podjęcia się przez lek. med. Kamila Szulborskiego badań obejmujących jednorodną pod względem genetycznym grupę pacjentów, z potwierdzoną mutacją w genie *ABCA4*, a co jeszcze bardziej cenne, jest to jedna z pierwszych analiz tak dużej grupy pacjentów z STGD pochodzących z Europy Środowej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy 83 strony i składa się z 12 części: spisu rycin, wykazu stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim, streszczenia w języku angielskim, wstępu, celu pracy, materiału i metod badania, wyników, dyskusji, wniosków, piśmiennictwa i oświadczenia komisji bioetycznej. Drobna uwaga, pierwsze cztery rozdziały pracy nie mają nadanych numerów, które zawarte są w spisie treści, ponadto wstęp ma nr I, a powinien mieć V, od nr VI i dalej wszystko w numeracji się zgadza. Oprócz spisu rycin powinny być podany także spis tabel i wykresów, co jest w pracach doktorskich rutynowo zawarte, a ułatwia korzystanie z treści.

Praca jest ilustrowana 6 rycinami, 24 tabelami oraz 14 wykresami. Dysertacja zawiera 92 pozycji prawidłowo dobranej oraz aktualnego piśmiennictwa.

We wstępie (29 stron) Doktorant w sposób bardzo szczegółowy przedstawia zagadnienia związane z tematem pracy. Kolejno przedstawia rys historyczny, objawy kliniczne, patogenezę STGD1 a także charakterystykę genu *ABCA4*. Kolejny fragment wstępu jest poświęcony badaniom diagnostycznym, stosowanym w diagnostyce i monitoringu STGD. Należą tu: optyczna koherentna tomografia (OCT), autofluorescencja dna oka (FAF), angiografia fluoresceinowa (AF), badania elektrograficzne. Na zakończenie wstępu przedstawione są różne klasyfikacje STGD oraz omówiona ich przydatność kliniczna, a także potencjalne metody leczenia.

Wstęp stanowi bardzo dobre wprowadzenie do tematu badań własnych Autora, a czytającym w sposób usystematyzowany umożliwia przypomnienie dawnej wiedzy i poznanie nowości z zakresie tego schorzenia. Dodatkowym atutem jest zamieszczenie we wstępie materiału własnego autora, jako przykładów poszczególnych badań diagnostycznych i badań elektrofizjologicznych.

Następnie Doktorant przedstawia 3 cele pracy:

1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy pacjentów z rozpoznaną chorobą Stargardta, z potwierdzoną mutacją w genie *ABCA4*, pod względem następujących parametrów klinicznych:
 - ostrości wzroku,
 - wieku wystąpienia pierwszych objawów
 - zmian degeneracyjnych w badaniu dna oka
 - autofluorescencji dna oka (FAF)
 - wyników badania optycznej koherentnej tomografii (OCT)
 - wyników elektretinogramu wieloogniskowego (multifocal ERG)
 - wyników elektretinogramu błyskowego (flash ERG)

2. Poszukiwanie zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami klinicznymi.
3. Określenie przydatności stosowanych dotychczas skal stopniujących dla charakterystyki klinicznej pacjentów z chorobą Stargadta

W rozdziale Materiał i metody (4 strony) Doktorant charakteryzuje grupę badanych chorych oraz przedstawia dokładnie metodykę badań. Badaną grupę stanowiło 42 pacjentów, znajdujących się pod opieką Kliniki Okulistyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, u których stwierdzono objawy kliniczne choroby Stargadta, oraz po diagnostyce genetycznej potwierdzono obecność biallelicznych mutacji w genie *ABCA4*. Diagnostyka molekularna prowadzona była w ramach realizacji projektu własnego MNiSW nr N 402591640 (5916/B/P01/2011/40) pod kierownictwem Prof. M. Ołdak. Analizowano wyniki badań opisywanej grupy pacjentów z lat 2014 – 2021. Retrospektywnie poddano ocenie wyniki następujących badań: wiek pacjenta w trakcie diagnostyki oraz wiek wystąpienia pierwszych objawów, pełnego badania okulistycznego, a w szczególności najlepiej skorygowaną ostrość wzroku, badanie dna oka (wg. klasyfikacji Fujinami'ego), oraz badań OCT, AF, FAF, FERG i mfERG. Kolejnym etapem badań było poszukiwanie korelacji pomiędzy poszczególnymi zmiennymi i analiza statystyczna.

W rozdziale wyniki (30 stron) Doktorant w sposób niezwykle szczegółowy analizuje wybrane do oceny parametry. W badanej grupie stwierdzono, że ostrość wzroku z najlepszą korekcją wynosiła średnio 0,09. Wiek wystąpienia pierwszych objawów wynosił od 10 do 34 lat, średnio 19,6. Zmiany na dnie oka wg. klasyfikacji Fujinami'ego odpowiadały u 55% pacjentów stopniowi 3B, a u 24% stopniowi 3C. Zmiany w FAF u 64,5% odpowiadały typowi II, a u 31% typowi III. Objaw ciszy naczyniówkowej w AF, który jest patognomoniczny dla tej jednostki chorobowej, stwierdzono u 76,2% pacjentów. U wszystkich pacjentów wystąpiło zmniejszenie centralnej grubości siatkówki (CRT) średnio do 119um w OP i 116,7um w OL. W badaniu mfERG, u wszystkich pacjentów stwierdzono obniżenie odpowiedzi w pierścieniu 1 i u 40 do 43% w pierścieniu 2 i 3. W badaniu FERG u 62% pacjentów stwierdzono ty I FERG, u 24% typ II, zaś u 14% typ III wg. Klasyfikacji Lois.

Stwierdzono zależność między zmianami w ERG a wiekiem pacjenta, ostrością wzroku, zmianami na dnie oka, zmianami FAF i odpowiedziami w obwodowych pierścieniach w mfERG. Stwierdzono korelację pomiędzy CRT

a wiekiem pacjenta w chwili wystąpienia objawów. Stwierdzono korelację pomiędzy zmianami na dnie oka a wiekiem pacjenta, a także korelację pomiędzy ostrością wzroku a zmianami na dnie oka i zmianami FAF.

Część pracy przedstawiająca wyniki, jest bardzo przejrzysta dzięki dużej ilości tabel i wykresów.

W części „Dyskusja” (8 stron), Doktorant umiejętnie konfrontuje wyniki badań własnych z aktualnymi danymi z literatury, opierając się na pracach pochodzących z renomowanych ośrodków zagranicznych. Przeprowadzona dyskusja świadczy o dużej znajomości tematu i potwierdza wagę przeprowadzonych badań.

Na zakończenie Doktorant sformułował 5 następująco brzmiących wniosków:

1. Charakteryzując badaną grupę pacjentów z chorobą Stargardta, z potwierdzoną bialleliczną mutacją w genie ABCA4 , potwierdzono dużą heterogenność obrazu klinicznego choroby, odpowiadającą jednak dotychczasowym opisom tego schorzenia.
2. Większym zmianom w FERG w STGD, ocenianym wg klasyfikacji Lois, odpowiada wyższy wiek pacjenta, niższa ostrość wzroku, bardziej zaawansowane zmiany w dnie oka i FAF, a także obniżone odpowiedzi w pierścieniach obwodowych w badaniach mfERG
3. Im wyższy był wiek pacjenta w chwili wystąpienia objawów, tym obserwuje się mniejsze zmiany zanikowe, wyrażone centralną grubością siatkówki (CRT) w badaniu OCT
4. Zmiany degeneracyjne w badaniu dna oka, oceniane wg klasyfikacji Fujinami’ego – FGS zmian w są bardziej nasilone u starszych pacjentów, a więc w miarę postępu choroby
5. U pacjentów z lepszą ostrością wzroku obserwuje się mniejsze nasilenie zmian w badaniu dna oka, ocenianym wg klasyfikacji Fujinami’ego- FGS i w badania FAF ocenianym wg. Klasyfikacji Fujinami’ego.
6. Klasyfikacja Lois zmian w FERG wykazuje najwięcej korelacji z innymi parametrami klinicznymi
7. Zastosowanie skal stopniujących w chorobie Stargardta do oceny zmian w dnie oka (klasyfikacja FGS Fujinami’ego), zmian w autofluorescencji (klasyfikacja Fujinami’ego) oraz w FERG (klasyfikacja Lois) jest niezwykle przydatne dla charakterystyki fenotypowej pacjentów.

Podsumowując chciałbym zwrócić uwagę, iż Doktorant podjął się realizacji bardzo ważnego projektu naukowego, wykorzystując postęp technologiczny ostatnich lat, który umożliwia znaczne poszerzenie diagnostyki i monitorowanie przebiegu różnych dystrofii płamkowych w tym, najczęściej występującej, jaką jest choroba Stargardta.

Godnym podkreślenia jest liczebność i jednorodność badanej grupy, wynosząca 42 pacjentów z chorobą Stargardta z obecnością biallelicznych mutacji w genie *ABCA4*. Jest to wg. dostępnej wiedzy najliczniejsza grupa pacjentów z terenu Europy Środkowej. Praca napisana jest bardzo starannie, a duża ilość materiałów graficznych ułatwia jej czytanie i zrozumienie. Otrzymane wyniki będą bardzo pomocne w dostarczaniu pacjentowi cennych informacji na temat dalszego przebiegu choroby i prognozowania jej postępu, co ma związek z edukacją, w przypadku młodszych pacjentów, jak i pracą zawodową, w przypadku starszych. Uzyskane w tych badaniach wyniki mogą być pomocne w projektowaniu kolejnych badań klinicznych, co miejmy nadzieję zaowocuje w przyszłości nowymi metodami leczenia.

Oceniając bardzo dobrze przygotowaną przez Doktoranta pracę, muszę podzielić się pewnymi, drobnymi uwagami. Pomimo, że w piśmiennictwie polskim spotyka się zarówno skrót AF jak i FA dotyczące angiografii fluoresceinowej, to powinien być używany skrót FA od angielskiego „fluorescein angiography”, bo pozostałe podobne skróty pochodzą od nazw angielskich. Otrzymane wyniki upoważniły Doktoranta do wyciągnięcia 5 wniosków. W mojej ocenie część wniosków jest powtórzeniem wyników, należało by zmniejszyć ich ilość i wyraźniej zaakcentować, które z badań diagnostycznych mają największą wartość jeśli chodzi o monitorowanie i prognozowanie postępu zmian, w oparciu o przeprowadzone badania. I na koniec drobiazg, ale istotny, szczególnie dla tych, którzy znają Panią Profesor Noemi Lois, a ja mam zaszczyt do tej grupy należeć. Otóż, chodzi o to, że w pracy Doktorant używa sformułowania klasyfikacja Loisa, tak jakby chodziło o męczyznę, a powinno być Lois.

Całość recenzowanej pracy oceniam bardzo wysoko, a jej konstrukcja świadczy, że Doktorant potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy i wykazuje się dużą wiedzą.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone

w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn.zm.)

Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie pracy. Jest ona oparta na dużym materiale, z zastosowaniem szerokiej gamy badań diagnostycznych i wg. dostępnej mi wiedzy jak dotąd, jedyna taka, obejmująca populację Europy Środkowej. Stanowi ona bardzo ważny wkład do światowej literatury obejmującej zagadnienia dystrofii plamkowych i ma potencjał na opublikowanie w renomowanych czasopismach okulistycznych o wysokim IF.

Wobec powyższego, przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Kamila Szulborskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Mackiewicz
specjalista chorób oczu
6470362