



CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

Klinika Otorinolaryngologii Dziecięcej

Adres:
Szpital Bielański
ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa

Tel.: (+48) 22 5690285
<http://www.cmkp.edu.pl>

Warszawa, 05.05.2021 r.

Szanowna Pani
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marta Struga
Wiceprzewodnicząca Rady Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
ul. Żwirki i Wigury 61
02-091 Warszawa

W odpowiedzi na pismo RND/RDNM/5910/CB-59/2021 z dnia 09 kwietnia 2021 r.
przesyłam recenzję mgr Dominiki Oziębło pt.: „Analiza wpływu podłoża genetycznego na
efekty implantowania w grupie dzieci z głębokim niedosłuchem prelingwalnym”.

Z poważaniem,



Warszawa, 06.05.2021 r

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Dominiki Darii Oziębło pt.: „Analiza wpływu podłoża genetycznego na efekty implantowania w grupie dzieci z głębokim niedosłuchem prelingwalnym” pod kierunkiem dr hab. n. med. Moniki Ołdak, Prof. IFIPS

Doktorantka od początku swojej kariery naukowej zajmuje się uwarunkowaniem genetycznym chorób narządu zmysłów, a w szczególności zaburzeń narządu słuchu i równowagi. Stąd w pełni uzasadniony jest wybór tematu pracy doktorskiej, w której doktorantka z dużym powodzeniem podejmuje ważne zadanie zbadania wpływu podłoża genetycznego niedosłuchu na efekty stosowania implantów ślimakowych jak jedynej skutecznej metody leczenia pacjentów z niedosłuchem w stopniu znacznym do głębokiego. Ze sposobu przedstawienia wszystkich właściwych dla rozprawy doktorskiej elementów pracy, jasno wynika, że mgr Dominika Oziębło swobodnie porusza się w zagadnieniach klinicznych, takich jak diagnostyka i terapia w audiologii. Potrafi umiejętnie wykorzystać różne, w tym nowoczesne, wysokoprzepustowe metody stosowane w genetyce molekularnej, dobrze analizować i właściwie interpretować otrzymane wyniki.

Na pochwałę zasługuje niezwykle uporządkowane podejście do złożonych i wieloaspektowych problemów i zagadnień przedstawianych w tej pracy.

Mgr Dominika Oziębło wnikliwie analizując dane prawie 700 pacjentów, do dalszej analizy wybrała grupę 200 dzieci z wrodzonym, głębokim niedosłuchem, które poddane zostały implantacji ślimakowej przed 2 rokiem życia, których rozwój słuchowy oceniony był z użyciem kwestionariusza LEAQ w odpowiednich interwałach czasowych. W kolejnym etapie sprawdzane było tło genetyczne niedosłuchu u tych pacjentów. W grupie 149 pacjentów jako przyczynę niedosłuchu zidentyfikowane zostały warianty locus DFNB1, natomiast dla pozostałych 51 doktorantka przeprowadziła sekwencjonowanie całokosmowe, uzyskując bardzo dużą wykrywalność wariantów chorobotwórczych. W ostatniej części dysertacji Doktorantka analizowała rozwój słuchowy badanych pacjentów w kontekście czasu używania

aparatów słuchowych i wieku wszczepienia implantu ślimakowego, ale przede wszystkim zidentyfikowanych wariantów patogennych w poszczególnych genach, przyglądając się uważnie ich tkankowej ekspresji i funkcji białek kodowanych przez te geny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr Dominiki Oziębło ma układ i charakter typowy dla rozpraw doktorskich. Praca liczy 184 strony, zawiera 26 tabel i 47 rycin oraz materiały dodatkowe, w których znajdują się trzy dodatkowe tabele i jedną rycinę.

Wstęp pracy podzielony został na 6 podrozdziałów, w których Doktorantka omawia kolejno budowę i funkcję narządu słuchu i równowagi, proces słyszenia, przyczyny i postaci niedosłuchów oraz diagnostykę przyczyn genetycznych niedosłuchu, metody leczenia zaburzeń słuchu i oceny rozwoju słuchowego pacjentów implantowanych, a następnie przedstawia hipotezę zwoju spiralnego ślimaka. Z lektury tej części pracy można dowiedzieć się jak znaczny jest udział czynników genetycznych w powstawaniu niedosłuchu prelingwalnego oraz jak bardzo heterogenne genetycznie jest tło, zwłaszcza po wykluczeniu udziału wariantów patogennych locus DFNB1.

Problem identyfikacji podłoża genetycznego niedosłuchu dodatkowo komplikuje fakt, że może on występować jako element zespołu chorób genetycznie uwarunkowanych, których inne objawy mogą być słabo wyrażone lub ujawniać stopniowo z wiekiem pacjenta. Zespołów związanych z niedosłuchem znanych jest ponad kilkaset. Dzięki przełomowi technologicznemu w badaniach genetycznych, który miał miejsce w ostatniej dekadzie, możemy coraz szerzej i większej liczbie pacjentów zaoferować kompleksową diagnostykę genetyczną. Postęp pozwala nam coraz lepiej zrozumieć jakie są genetyczne przyczyny niedosłuchu, co jest niezbędnym warunkiem do opracowania w przyszłości skuteczniejszych metod leczniczych oraz personalizacji terapii.

Głównym celem pracy jest analiza wpływu podłoża genetycznego niedosłuchu na efekty stosowania implantów ślimakowych u dzieci z głębokim niedosłuchem został on wraz z celami szczegółowymi opisany w czterech rozbudowanych punktach w rozdziale wstęp.

Rozdział Materiał i Metody zawiera staranny opis stosowanych w pracy metod wraz z informacją dotyczącą wykorzystywanych odczynników. Zawiera on również informację o pozyskanych do analiz materiałach biologicznych. Znajdują się tu również liczne ryciny i tabele, które nadają pracy dużą przejrzystość, ułatwiając prześledzenie stosowanych metod.

W dysertacji magister Oziębło wykorzystwała wiele metod stosowanych w genetyce molekularnej począwszy od różnych modyfikacji reakcji PCR, analizy krótkich powtórzeń

tandemowych, sekwencjonowania metodą Sangera, RT-PCR, porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy do sekwencjonowania eksomowego. Znaczna część tej sekcji poświęcona jest sposobom oceny patogenności identyfikowanych wariantów genetycznych zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Na uwagę zasługuje fakt, że doktorantka nie będąc lekarzem, ma ogromną wiedzę oraz świadomość jak duże znaczenie dla właściwej interpretacji wyników badań genetycznych ma dobra charakterystyka kliniczna. Jest to widoczne również w tej części pracy doktorskiej- tzw. reanalizie klinicznej. Doktorantka poświęciła osobny podrozdział. Przygotowanie materiału, przeprowadzenie badań, analiza uzyskanych danych czy też weryfikacja wyników łącznie z analizą statystyczną zostały przeprowadzone zgodnie z obowiązującymi zasadami.

Wyniki

Doktorantka rozpoczyna od omówienia genotypów pacjentów, u których wykryto patogenne warianty locus DFNB1. Następnie prezentuje wyniki sekwencjonowania eksomowego, przedstawiając bardzo dobre wskaźniki jakości dla 51 badanych pacjentów, łącznie z ich obrazem klinicznym i listami wariantów potencjalnie sprawczych. W dalszej części pracy przedstawione są wyniki badań potwierdzających uznanie wybranych wariantów za warianty sprawcze, tj. analizy segregacji wykrytych wariantów w rodzinach pacjentów, potwierdzenie rodzicielstwa, wyniki analiz bioinformatycznych i dostępnych baz danych. Doktorantka identyfikuje mutacje odpowiedzialne za rozwój niedosłuchu w 16 różnych genach. Umożliwia jej to ustalenie przyczyny choroby 73% pacjentów (37/51). Dla części pacjentów wstępne rozpoznanie kliniczne niedosłuchu izolowanego zostaje zmienione na niedosłuch syndromiczny. Geny, w których wykrywano mutacje mają ekspresję w ślimaku, co zgodnie z przedstawioną przez Doktorantkę hipotezą zwoju spiralnego, sugeruje dobre efekty stosowania implantów ślimakowych. Tego zagadnienia dotyczy druga część sekcji

Po przeprowadzeniu szerokich analiz wyników rozwoju słuchowego Doktorantka pod różnym kątem przedstawia, że zarówno pacjenci z grupy DFNB1, jak i non-DFNB1 odnoszą duże korzyści ze stosowania implantów ślimakowych. W dysertacji mgr Oziębło na uznanie zasługuje potężny rozmiar zgromadzonych danych, które doktorantka analizuje wielopoziomowo i wieloaspektowo. Dowodzi to dużej wiedzy i doświadczeniu w przedmiocie prowadzonych badań, ale również pokazuje ogrom pracy wykonanej w części eksperymentalnej.

Dyskusja została przygotowana przejrzyście. W świetle dostępnej wiedzy i danych literaturowych Doktorantka omawia sposób wyłonienia grupy badanej, proces typowania potencjalnie sprawczych wariantów, ostateczną ocenę patogenności wytypowanych wariantów, odsetek wykrywalności wariantów sprawczych, przyczyny genetyczne niedosłuchu w grupie non-DFNB1, zidentyfikowane warianty genetyczne w kontekście obrazu klinicznego pacjentów, a także rolę wybranych genów w narządzie słuchu wraz z rozwojem słuchowym badanych pacjentów.

Dyskusję czyta się płynnie. Napisana jest dobrym językiem. Doktorantka biegle posługuje się literaturą, którą właściwie analizuje odnosząc się do swoich badań.

Prace wieńczy 15 wniosków, które zostały wyciągnięte na podstawie przeprowadzonych badań. Liczba wniosków sugeruje złożoność i rozległość prowadzonych przez doktorantkę badań. W opinii recenzenta wnioski odnoszą się właściwie do uzyskanych wyników badań.

Po szczegółowym zapoznaniu się z pracą doktorską Pani mgr Dominiki Oziębło, jednoznacznie stwierdzam, że rozprawa ta spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach 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 2018 r.poz.1669 z póź. zm.). W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie recenzji pracy doktorskiej i dopuszczenie Pani mgr Dominiki Oziębło do dalszych etapów postępowania i publicznej obrony.

Mając na uwadze dużą wartość naukową przedstawionych wyników, które obejmują nie tylko analizy genetyczne, ale odnoszą się również bezpośrednio do Kliniki, wpisując się tym samym w nurt medycyny translacyjnej i personalizowanej, jak również doskonały warsztat naukowy Doktorantki doceniony również przez Narodowe Centrum Nauki, gdzie doktorantka otrzymała grant naukowy, zwracam się do Wysokiej rady o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Domini Oziębło.

Prof. dr hab. n. med. Artur Niedzielski,

