



Warszawa, 21 sierpnia 2024

dr hab. n. med. Agnieszka Kamińska
Kierownik Katedry Okulistyki
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego
w Warszawie

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Kupis pt. *„Ocena zmian w gęstości i morfologii czopków, stanu naczyń siatkówki w czasie trwania cukrzycy z zastosowaniem technologii optyki adaptatywnej”*.
Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

Według szacunków epidemiologicznych, ponad 3 mln mieszkańców Polski choruje na cukrzycę. Pacjent z rozpoznaniem cukrzycy wymaga regularnego monitorowania poziomu glikemii oraz stosowania leków hipoglikemizujących. Kontrola stężenia glukozy we krwi ma istotne znaczenie dla zapobiegania późnym powikłaniom cukrzycy. Nieleczona lub niewłaściwie leczona cukrzyca prowadzi m.in. do uszkodzenia naczyń krwionośnych. Retinopatia cukrzycowa stanowi przykład mikronaczyniowych powikłań cukrzycy. Retinopatia cukrzycowa jest główną przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych. Prognozy epidemiologiczne wskazują na rosnącą częstość występowania cukrzycy na świecie, co będzie również przekładać się na wzrost liczby pacjentów z cukrzycą, wymagających opieki okulistycznej.

Retinopatię cukrzycową, w zależności od występowania zjawiska tworzenia nowych naczyń krwionośnych można podzielić na dwa główne typy choroby: retinopatia nieproliferacyjną oraz retinopatia proliferacyjną. Rozpoznanie retinopatii cukrzycowej opiera się na badaniu dna oka w lampie szczelinowej, obrazowaniu siatkówki za pomocą angiografii fluoresceinowej oraz optycznej koherentnej tomografii (OCT). W diagnostyce i monitorowaniu zmian cukrzycowych siatkówki można również zastosować angiografię fluoresceinową lub optykę adaptywną. Podstawową metodą leczenia retinopatii cukrzycowej jest utrzymywanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Leczenie hipoglikemizujące pozwala na ograniczenie ryzyka progresji zmian na dnie oka oraz powikłań wielonarządowych. W terapii retinopatii cukrzycowej stosuje się fotokoagulację siatkówki oraz iniekcje doszkliskowe preparatami anty-VEGF. Obecnie trwają prace badawczo-rozwojowe nad wdrożeniem nowych preparatów doszkliskowych, w tym przeciwciał monoklonalnych. U pacjentów z zaawansowaną retinopatią cukrzycową stosuje się również zabiegi z zakresu chirurgii oka. Dokładne poznanie zmian morfologicznych siatkówki u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy (na różnych etapach rozwoju i progresji choroby) może dostarczyć istotnych danych naukowych, pozwalających na rozwój nowych metod terapii oraz weryfikację dotychczas stosowanych standardów diagnostycznych i terapeutycznych w okulistyce.

Biorąc pod uwagę rosnące obciążenie populacji Polski cukrzycą, badania nad zmianami morfologicznymi siatkówki u pacjentów z retinopatią cukrzycową mogą dostarczyć istotnych danych naukowych dotyczących przebiegu retinopatii w lokalnej populacji pacjentów okulistycznych. Podjęta przez lek. Magdalenę Kupis tematyka rozprawy doktorskiej dotyczy



ważnego problemu okulistycznego jakim jest retinopatia cukrzycowa i odpowiada na realne potrzeby okulistyki w Polsce.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter spójnego tematycznie cyklu czterech publikacji naukowych (dwóch prac oryginalnych i dwóch prac poglądowych) i obejmuje następujące pozycje:

1) Kupis M, Samelska K, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J. Introduction to pathophysiology of diabetic retinopathy. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2021;123(2):69-73. doi:10.5114/ko.2021.106907.

2) Zaleska-Żmijewska A, Wawrzyniak Z, Kupis M, Szaflik JP. The Relation between Body Mass Index and Retinal Photoreceptor Morphology and Microvascular Changes Measured with Adaptive Optics (rtx1) High-Resolution Imaging. *J Ophthalmol*. 2021;2021:6642059. doi:10.1155/2021/6642059.

3) Kupis M, Wawrzyniak ZM, Szaflik JP, Zaleska-Żmijewska A. Retinal Photoreceptors and Microvascular Changes in the Assessment of Diabetic Retinopathy Progression: A Two-Year Follow-Up Study. *Diagnostics*. 2023; 13(15):2513. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152513>.

4) Kupis M, Samelska K, Szaflik J, Skopiński P. Novel therapies for diabetic retinopathy. *Cent Eur J Immunol*. 2022;47(1):102-108. doi: 10.5114/ceji.2022.112993.

W trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. We wszystkich czterech publikacjach Doktorantka jest autorem korespondencyjnym, a indywidualny wkład Doktorantki w powstanie każdej z publikacji został szczegółowo określony w oświadczeniach współautorów, stanowiących załącznik do rozprawy doktorskiej. Łączny punktacja Impact Factor cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską wynosi 6,874 oraz 250 MEiN.

Zasadnicza część pracy podzielona jest na cztery rozdziały: wprowadzenie, cel pracy, dyskusja i bibliografia. Ponadto, rozprawa doktorska zawiera wykaz skrótów, streszczenie, abstract, zgodę komisji bioetycznej i oświadczenia współautorów. Układ rozprawy doktorskiej mógłby być bardziej przejrzysty. Pełne teksty publikacji naukowych stanowiących rozprawę doktorską powinny stanowić osobny rozdział (Wyniki), w przeciwieństwie do obecnego umiejscawiania treści publikacji jako podrozdziałów sekcji „Cel pracy”. Należałoby również dodać rozdział prezentujący wnioski wynikające z przeprowadzonego procesu badawczego.

Temat rozprawy doktorskiej został prawidłowo sformułowany i precyzyjnie odpowiada treści pracy doktorskiej.

We wstępie Doktorantka przedstawiła najważniejsze teoretyczne rozważania na temat podjętego problemu badawczego. Przedstawione zostały dane epidemiologiczne dotyczące występowania cukrzycy w Polsce wraz z klasyfikacją typów cukrzycy. Doktorantka w sposób wyczerpujący omówiła patofizjologię retinopatii cukrzycowej wraz z przedstawieniem aktualnych danych epidemiologicznych. We wstępie Doktorantka omówiła również standardy diagnostyczno-terapeutyczne w zakresie diagnozowania i leczenia retinopatii cukrzycowej.

Celem głównym pracy doktorskiej było: 1) omówienie patofizjologii retinopatii cukrzycowej; 2) analiza korelacji morfologii siatkówki z wartością wskaźnika masy ciała (ang. Body mass index- BMI) – badania z zastosowaniem techniki optyki adaptatywnej; 3) ocena zmian morfologii siatkówki w czasie trwania cukrzycy przy pomocy technik optyki adaptatywnej; 4) analiza korelacji zmian morfologii siatkówki ze zmianą ostrości wzroku i centralnej grubości siatkówki w czasie trwania cukrzycy; oraz 5) omówienie metod leczenia retinopatii cukrzycowej. W pracy doktorskiej brakuje informacji na temat jasno sformułowanego celu głównego pracy (np. łączącego cele poszczególnych publikacji). W pracy doktorskiej nie ma również jasno wyodrębnionej sekcji



„Materiał i metody”. Narzędzia badawcze i sposób prowadzenia analiz możliwy jest jednak do przeanalizowania na podstawie treści publikacji stanowiących rozprawę doktorską. W celu zachowania przejrzystości komunikacji, Doktorantka powinna przyłożyć większą wagę do sposobu prezentowania danych w treści rozprawy doktorskiej i zachowania ciągu logicznego pozwalającego na dokładne przeanalizowanie procesu badawczego, który został przeprowadzony przez Doktorantkę.

Pierwsza publikacja stanowiąca rozprawę doktorską *„Introduction to pathophysiology of diabetic retinopathy”* ma charakter pracy przeglądowej, w której Doktorantka szczegółowo omówiła szlaki patogenezy retinopatii cukrzycowej. Celem artykułu było opisanie mechanizmów rozwoju retinopatii cukrzycowej wraz z analizą możliwych zależności między poszczególnymi szlakami patogenezy. Doktorantka omówiła w sposób szczegółowy rolę hipoksji i hiperglikemii w rozwoju retinopatii cukrzycowej, omówiła również szlak sorbitolu, rolę nieenzymatycznej glikacji białek, szlak diacyloglicerolu i kinazy białkowej C, rolę czynnika wzrostu i układu renina-angiotensyna-aldosteron, jak również rolę leukostazy, stresu oksydacyjnego i zmian neurodegeneracyjnych w rozwoju i przebiegu retinopatii cukrzycowej. W publikacji Doktorantka opisała kilka istotnych szlaków patogenezy retinopatii cukrzycowej, a większość z nich łączy się ze sobą głównie za sprawą aktywności kinazy białkowej C, wzrostu aktywności VEGF czy leukostazy.

W drugiej publikacji pt. *„The Relation between Body Mass Index and Retinal Photoreceptor Morphology and Microvascular Changes Measured with Adaptive Optics (rtx1) High-Resolution Imaging”* Doktorantka dokonała analizy wpływu wartości wskaźnika masy ciała (BMI) na morfologię siatkówki. Do oceny komórek receptorowych- czopków i zmian mikronaczyniowych zastosowano kamerę rtx1TM, posługującą się techniką optyki adaptacyjnej. Grupa badana liczyła 28 kobiet, przy czym 11 z nich miało stwierdzoną nadwagę, a 16 otyłość. Grupę kontrolną stanowiło 19 kobiet z BMI < 25 kg/m². Doktorantka przy pomocy rtx1TM wykonała skany w 4 obszarach siatkówki- położonych w odległości 2 stopni (około 540–600 μm) skroniowo, nosowo, górą, dołem od dołka plamki żółtej. Analizy naczyń dokonano, wykonując zdjęcia naczyń o wielkości od 70 do 130 μm, zlokalizowanych w kwadrancie górno-skroniowym siatkówki. Zastosowane w tej pracy narzędzia badawcze oraz metodologię prowadzenia pomiarów należy uznać za prawidłowe. Kryteria włączenia oraz metodologia pomiarów zostały szczegółowo przedstawione w publikacji. Na podstawie uzyskanych wyników, Doktorantka stwierdziła, że analiza obrazu siatkówki za pomocą rtx1TM oferuje nowatorski, nieinwazyjny pomiar wczesnych zmian w układzie naczyniowym siatkówki, które nie są wykrywalne podczas rutynowego badania klinicznego. Nieprawidłowości tętniczek siatkówki wykryte w badaniu rtx1TM należy uznać za silny czynnik ryzyka zmian sercowo-naczyniowych wynikających z nadwagi i otyłości.

W trzeciej publikacji pt. *„Retinal Photoreceptors and Microvascular Changes in the Assessment of Diabetic Retinopathy Progression: A Two-Year Follow-Up Study”*, Doktorantka dokonała oceny zmian w gęstości i morfologii czopków, stanu naczyń siatkówki w czasie trwania cukrzycy. Do badania wykorzystano aparat rtx1TM, wykorzystujący technologię optyki adaptacyjnej. Analizowano korelację zmian mikrostruktury siatkówki ze zmianami ostrości wzroku i centralnej grubości siatkówki. Badania prowadzono w grupie 50 osób chorych na cukrzycę i 18 zdrowych ochotników, przy czym procedury przewidziane w badaniu ukończyło 41 osób. Protokół badania zakładał realizację 3 wizyt- wstępnej, po roku oraz po 2 latach. Każda wizyta obejmowała: ocenę ostrości wzroku, badanie przedniego odcinka oka i dna oka z użyciem lampy szczelinowej, pomiar centralnej grubości siatkówki przy pomocy aparatu OCT Triton oraz pomiarów aparatem rtx1TM- okołodołkowych miejsc siatkówki i skanów tętniczek siatkówki. Metodologia badania nie budzi



zastrzeżeń. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka zaobserwowała istotne różnice w gęstości czopków, układzie mozaikowym i morfologii naczyń pomiędzy pacjentami zdrowymi i chorymi na cukrzycę. Końcowe pomiary wykazały obniżone parametry fotoreceptorów i mikrokążeń w grupie pacjentów z retinopatią cukrzycową w porównaniu z grupą kontrolną. Doktorantka stwierdziła, że technologia rtx1TM została z sukcesem zastosowana jako nieinwazyjna metoda oceny fotoreceptorów i układu naczyniowego siatkówki w czasie u pacjentów z retinopatią cukrzycową, a badanie ujawniło tendencję w kierunku większej liczby zmian morfologicznych naczyń występujących w czasie u pacjentów z cukrzycą.

W ostatniej publikacji pt. „*Novel therapies for diabetic retinopathy*”, Doktorantka dokonała przeglądu piśmiennictwa na temat nowoczesnych metod leczenia retinopatii cukrzycowej. Szczególną uwagę Doktorantka poświęciła na opis potencjalnego zastosowania nowych metod leczenia - terapii genowej oraz mezenchymalnych komórek macierzystych w terapii retinopatii cukrzycowej. W publikacji omówione zostały również dotychczas stosowane metody terapeutyczne, w tym kontrola stężenia glukozy we krwi, laseroterapia, witrektomia i doszkliskowe wstrzyknięcia anty-VEGF. Informacje zawarte w tej publikacji stanowią syntetyczne podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat potencjalnych, przyszłych terapii retinopatii cukrzycowej.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki zostały porównane z aktualnym stanem wiedzy naukowej w rozdziale „Dyskusja”. W ostatnim akapicie tego rozdziału, Doktorantka sformułowała zdania, mogące pełnić rolę wniosków z pracy doktorskiej. Doktorantka stwierdziła, że przeprowadzone analizy pozwoliły podkreślić rolę technologii optyki adaptatywnej jako narzędzia diagnostycznego w chorobach metabolicznych. Badania z zastosowaniem kamery rtx1TM udowodniły ogromny potencjał urządzenia w detekcji wczesnych zaburzeń mikrostruktury siatkówki w przebiegu otyłości, stanu przedcukrzycowego czy początkowych stadiach retinopatii cukrzycowej. Ponadto, Doktorantka stwierdziła, że optyka adaptacyjna jest obiecującym narzędziem zarówno do wczesnej diagnostyki, analizy patofizjologii, jak i przyszłych odkryć terapeutycznych chorób metabolicznych. Brakuje natomiast jednoznacznie sformułowanych wniosków, z tej ciekawej rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pod względem merytorycznym nie budzi istotnych zastrzeżeń. Uwagi do rozprawy doktorskiej dotyczą głównie sposobu prezentacji wyników prac własnych Doktorantki i organizacji tekstu rozprawy doktorskiej.

1. Brak jasnego podziału rozprawy doktorskiej na sekcje: wprowadzenie; cel pracy; materiał i metody; wyniki; wnioski.

2. Cel główny pracy doktorskiej powinien być jednoznacznie sformułowany, a dotychczas sformułowane cele mogłyby stanowić cele szczegółowe.

3. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska znajduje praktyczne zastosowanie w okulistyce i wskazuje na potencjalne kierunki rozwoju prac badawczo-rozwojowych w zakresie opieki nad pacjentem z retinopatią cukrzycową. Brak jasno sformułowanych wniosków i implikacji praktycznych rozprawy doktorskiej sprawia, że potencjał tej rozprawy doktorskiej może nie zostać dostatecznie wykorzystany w przyszłości.

Pomimo wyżej wymienionych braków w treści rozprawy doktorskiej, analiza pełnych treści publikacji stanowiących rozprawę doktorską wskazuje na dojrzały warsztat naukowy Doktorantki. Publikacje zostały przygotowane w oparciu o dobrze dobrane metody badawcze i opublikowane w dobrych czasopiśmie naukowych.



W podsumowaniu należy podkreślić, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki znajdują istotne praktyczne zastosowanie i mogą znacząco przyczynić się do poprawy opieki okulistycznej nad pacjentem z retinopatią cukrzycową. **Stwierdzam, że przygotowana przez lek. Magdalenę Kupis rozprawa doktorska pt. „Ocena zmian w gęstości i morfologii czopków, stanu naczyń siatkówki w czasie trwania cukrzycy z zastosowaniem technologii optyki adaptatywnej” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych, odpowiedniego przygotowania i wiedzy teoretycznej. Rozprawa doktorska odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora określonym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Magdaleny Kupis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Z uwagi na podjęcie przez Doktorantkę zagadnienie badawcze oraz praktyczny wymiar uzyskanych wyników rozprawy doktorskiej wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Kupis.