



UNIwersytet Medyczny w Lublinie

KLINIKA CHIRURGII SIATKÓWKI I CIAŁA SZKLISTEGO

KATEDRY OKULISTYKI

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

ul. Chmielna 1, 20-079 Lublin

tel. (81) 53-40-251

e-mail: okulistyka.retina@umlub.pl

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz
Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego
UM w Lublinie

Lublin 09.01.2025

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Katarzyny Samelskiej pt.:

„ Analiza zmian morfologii fotoreceptorów w rzadkich dziedzicznych dystrofiach siatkówki z uwzględnieniem choroby Stargardta i dystrofii czopkowo – pręcikowej na podstawie 6 letniej obserwacji metodą optyki adaptatywnej ”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jacek Szaflik

Promotor pomocniczy: dr n. Med. Anna K. Kurowska

Rzadkie dziedziczne dystrofie siatkówki (inherited retinal dystrophies – IRDs) to heterogenna grupa chorób uwarunkowanych genetycznie. Są to schorzenia obuoczne i prowadzą do postępującego, nieodwracalnego upośledzenia widzenia. Podłoże genetyczne IRDs jest niejednorodne, również mechanizm uszkodzenia wzroku w dystrofiach jest niejednorodny. W niektórych jednostkach za upośledzenie widzenia odpowiada pierwotne uszkodzenie fotoreceptorów, w innych zaś nieprawidłowa akumulacja produktów przemiany materii w siatkówce. Wśród wielu dystrofii siatkówki możemy wyodrębnić grupę obejmującą pierwotnie centralny obszar siatkówki, w tym będące przedmiotem tej rozprawy chorobę Stargardta (STGD), dystrofię czopkowo – pręcikową (CRD) i dystrofię czopkową (CD).

Choroba Stargardta jest najpowszechniejszą makulopatią, jej częstość występowania szacuje się na 1:10000. Model dziedziczenia może być różnorodny, ale najczęstsze jest dziedziczenie autosomalne recesywne, obejmujące mutację genu ABCA4. Za patogenezę zmian w STGD odpowiedzialny jest nieprawidłowy metabolizm białka fotoreceptorów – lipofuscyny, która gromadzi się w nieprawidłowy sposób w tylnym biegunie siatkówki. Inne dystrofie przebiegające z degeneracją fotoreceptorów to CRD i CD. Występują one z częstotliwością 1: 30000 – 1: 40000, a ich model dziedziczenia może być autosomalny dominujący, autosomalny recesywny, związany z chromosomem X lub nieustalony. Pomimo wprowadzenia w ciągu szeregu lat nowych metod obrazowania dziedzicznych chorób siatkówki, są one w wielu przypadkach wciąż ograniczone. Zupełnie nową jakość badania zapewnia

optyka adaptatywna, która jest nową nieinwazyjną metodą obrazowania, umożliwiającą uwidocznienie pojedynczych fotoreceptorów.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani lek. med. Katarzyny Samelskiej pt. **” Analiza zmian morfologii fotoreceptorów w rzadkich dziedzicznych dystrofiach siatkówki z uwzględnieniem choroby Stargardta i dystrofii czopkowo – pręcikowej na podstawie 6 letniej obserwacji metodą optyki adaptatywnej ”** oparta jest na cyklu 3 publikacji ,w których analizowane są zagadnienia zawarte w tytule dysertacji.

Doktorantka sformułowała następujące cele główne pracy:

1. Porównanie morfologii receptorów siatkówki w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki z obrazem receptorów siatkówki w oczach zdrowych przy zastosowaniu optyki adaptatywnej.
2. Analiza morfologii receptorów siatkówki w rzadkich dziedzicznych dystrofiach siatkówki w odniesieniu do stopnia progresji klinicznej.
3. Ocena stopnia progresji rzadkich dziedzicznych dystrofii siatkówki określonej zmianami w badaniu optyki adaptatywnej w obserwacji 6-letniej i odniesienie jej do funkcjonalnej progresji
4. Porównanie stopnia progresji zmian w obrębie fotoreceptorów siatkówki w chorobie Stargardta, dystrofii czopkowo – pręcikowej i dystrofii czopkowej w obserwacji 6-letniej,

oraz cele poboczne pracy:

1. Ocena czynników wpływających na tempo progresji zmian w morfologii receptorów siatkówki w oczach z rzadkimi dziedzicznymi dystrofiami siatkówki
2. Analiza czynników wpływających na niezyskanie pełnej jakości badania optyki adaptatywnej w oczach z rzadkimi dziedzicznymi dystrofiami siatkówki.

Do badania przekrojowego włączono 36 oczu z dystrofią Stargardta, 8 oczu z dystrofią czopkowo – pręcikową, 9 oczu z dystrofią czopkową oraz 14 oczu zdrowych. Oceną w czasie 6 – letniej obserwacji objęto 38 oczu z dystrofią Stargardta, 8 oczu z dystrofią czopkowo – pręcikową i 10 oczu z dystrofią czopkową. Oceniano następujące cechy czopków: gęstość (DM), odległość między czopkami (SM), regularność (REG) i analiza Voronoia czopków heksagonalnych (N%6). Powyższe parametry skorelowano z ostrością wzroku z najlepszą korekcją (BCVA, best-corrected visula acuity), z wiekiem i płcią pacjentów oraz z postawioną diagnozą. Ponadto dokonano analizy czynników wpływających na niezyskania pełnej jakości badania.

Badanie zostało przeprowadzone w Katedrze i Klinice Okulistyki Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy WUM (KB/87/2015). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie badania.



W 3 manuskryptach stanowiących cykl publikacji znalazły się następujące wyniki i wnioski:

Manuskrypt 1.

"Adaptive optics imaging in the most common inherited retinal degeneration."

Jest to artykuł poglądowy, w którym dokonano przeglądu literatury dotyczącej rzadkich dziedzicznych chorób siatkówki: choroby Stargarda i dystrofii czopkowo-pręcikowej, a także zwyrodnienia barwnikowego siatkówki oraz uwzględniono aktualne doniesienia dotyczące charakterystyki obrazowania wyżej wymienionych schorzeń za pomocą optyki adaptatywnej.

Manuskrypt 2.

"Characteristics of Rare Inherited Retinal Dystrophies in Adaptive Optics – A Study on 53 eyes."

Drugi z artykułów opisuje cechy dystrofii CD, CRD i SRGD w badaniu AO. Porównano parametry czopków między oczami ze zdiagnozowanymi IRDs a oczami zdrowymi oraz dokonano porównania pomiędzy poszczególnymi jednostkami chorobowymi. W badaniu dokonano także zestawienia cech morfologicznych czopków z oceną funkcjonalną siatkówki – BCVA. Potwierdzono hipotezę, że parametry DM, SM, REG i N%6 różnią się pomiędzy oczami z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki i oczami zdrowymi. Badanie wykazało brak istotnej zależności pomiędzy ostrością wzroku z najlepszą korekcją a parametrami czopków DM, SM, REG i N%6. Wnioski płynące z otrzymanych wyników nie wskazują na bezpośrednią korelację obrazu fotoreceptorów z funkcją widzenia. Brak korelacji może być spowodowany znacznym upośledzeniem BCVA w badanych oczach i istnieniem niewystarczającego zróżnicowania BCVA między probandami.

Manuskrypt 3.

"Progression of Rare Inherited Retinal Dystrophies May Be Monitored by Adaptive Optics Imaging"

W trzecim artykule przedstawiono analizę zmian parametrów czopków w oczach z IRDs w czasie 6-letniej obserwacji. Stopień progresji zmian parametrów DM, SM i REG w obserwacji 6-letniej nie wykazywał różnic w analizie porównawczej między jednostkami chorobowymi: STGD, CRD i CD. Wykonanie badania pełnego jakościowo było rzadsze w oczach z niższymi wartościami DM i wyższymi wartościami SM.

Wyniki cyklu prac wchodzących w skład dysertacji pozwoliły Doktorantce na sformułowanie następujących wniosków:

1. parametry czopków mierzone przy użyciu optyki adaptatywnej w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki różnią się od parametrów czopków w oczach zdrowych.
2. Gęstość czopków oraz odległość między czopkami w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki nie są zależne od ostrości wzroku z najlepszą korekcją, wieku ani płci.
3. Parametry czopków w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki nie pozwalają na rozróżnienie pomiędzy poszczególnymi dystrofiami.
4. Progresja zmian czopków w czasie jest możliwa do obserwacji przy użyciu optyki adaptatywnej. Stopień progresji ubytku gęstości czopków, wzrostu odległości między



czopkami i ubytku regularności mozaiki czopków nie różni się istotnie między zbadanymi jednostkami chorobowymi.

5. Stopień ubytku w czasie gęstości czopków w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki nie jest skorelowany z obniżeniem ostrości wzroku z najlepszą korekcją
6. Stopień ubytku w czasie gęstości czopków w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki jest wyższy u kobiet niż u mężczyzn.
7. Obniżenie gęstości czopków w czasie jest skorelowane z obniżeniem regularności mozaiki czopków w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki.
8. Ryzyko niepełnej jakości badania w oczach z dziedzicznym dystrofią siatkówki jest wyższe w oczach z niższą gęstością czopków oraz jest niezależne od ostrości wzroku z najlepszą korekcją.

Podsumowując chciałbym podkreślić z uznaniem wybór tematu badań, czyli wrodzonych dystrofii siatkówki i próbę określenia ich cech charakterystycznych przy użyciu nowej, nieinwazyjnej metody diagnostycznej jaką jest optyka adaptatywna. Umożliwia ona niezwykle dokładną ocenę na poziomie fotoreceptorów. W dotychczasowej literaturze istnieją pojedyncze doniesienia w tej tematyce, aczkolwiek prezentowane przez Doktorantkę badania są unikalne pod względem liczebności badanej grupy. Wartość badania podnosi fakt 6-ścio letniej obserwacji badanej grupy. Dotychczasowe prace w tej dziedzinie publikowane w światowej literaturze nie były prowadzone dłużej niż przez 2, 3 lata. Należy stwierdzić, że rozprawa doktorska lek. med. Katarzyny Samelskiej oparta na cyklu 3 publikacji w sposób wyczerpujący realizuje postawione przez Doktorantkę cele.

Należy podkreślić, że jest oparta na dużym materiale, a zastosowane do oceny metody statystyczne, pozwalają uznać otrzymane wyniki za bardzo wiarygodne. Pierwszy manuskrypt opublikowany w Klinice Ocznej i będący pracą poglądową jest solidną porcją informacji dla okulistów polskich na temat zastosowania nowoczesnej techniki diagnostycznej jaką jest optyka adaptatywna. Pozostałe 2 manuskrypty zostały opublikowane w czasopiśmie indeksowanym i stanowią istotny wkład w międzynarodowej literaturze skupionej na zagadnieniach nowoczesnych metod diagnostycznych w dziedzicznych dystrofiach siatkówki. Łączna punktacja artykułów wchodzących w skład proponowanego cyklu to: IF: 6,8 a punktacja MEIN: 180. We wszystkich 3 publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a zamieszczone oświadczenia współautorów, wyraźnie wskazują na znaczący jej udział w ich powstaniu.

Może się wydawać, że otrzymane przez Doktorantkę wyniki badań są jeszcze dalekie jeśli chodzi o praktyczne wdrożenie, ale doniesienia z ostatnich lat, informujące o wprowadzaniu w życie nowych terapii genowych, np. w przypadku wrodzonej ślepoty Lebera, pozwalają docenić istotę przedstawionych badań choćby w kontekście monitorowania wyników leczenia. Jedynym zastrzeżeniem jest to iż Doktorantka w podsumowaniu badań zamieściła 8 wniosków, a w większości są one uzyskanymi wynikami. Jest to mankamentem większości rozpraw doktorskich i dobrze byłoby w to miejsce sformułować 2-3 wnioski, rzeczywiście wypływające z otrzymanych wyników.

Materiał zawarty w dysertacji, który został w sposób samodzielny opracowany przez Doktorantkę, stanowi kolejny znaczący wkład Katedry i Kliniki Okulistyki WUM w aktualny stan wiedzy z zakresu wrodzonych dystrofii siatkówki.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U 2018 poz.1668)”. Jednocześnie wobec



nowatorskiego charakteru badań, których wyniki mogą przyczynić się do lepszego monitorowania wyników terapii genowych we wrodzonych dystrofiach siatkówki wnoszę wniosek o wyróżnienie pracy.

Wobec powyższego, przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Samelskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

UNIWEKSYTECKI SZPITAL W LUBLINIE
Klinika Chirurgii Siatk6wki i Ci6ła Szklistego
Oddział Okulistyki
ul. Chmielna 1, 20-079 Lublin
tel. 81 534 02 51
Leczenie Szpitalne – Regon 43102923400027
kod resortowy 1-0000001558 v-0 VII-050 VIII-4600

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Machowski
specjalista chor6b oczu
6470362