

Akceptuję
HJZ

Recenzja

rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o

zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lek. 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 adaptywnej”.

Rzadkie dziedziczne dystrofie siatkówki (IRDs) to heterogenna grupa chorób uwarunkowanych genetycznie. Są to zazwyczaj schorzenia obuoczne i skutkują nieodwracalnym upośledzeniem widzenia. Ich podłoże genetyczne jest niejednorodne, różne dla każdej z jednostek chorobowych. Mechanizm uszkodzenia narządu wzroku w dystrofiach również nie jest jednorodny – w niektórych podłożem patologii jest pierwotne uszkodzenie fotoreceptorów siatkówki, a w innych nieprawidłowa akumulacja produktów przemiany materii w obrębie siatkówki.

Jedną z najczęstszych dziedzicznych chorób siatkówki jest choroba Stargardta (STGD). Jej częstość występowania szacuje się na 1:10000. Najczęstszym dziedziczeniem jest autosomalnie recesywne, obejmujące mutację genu ABCA4. Gen ten jest odpowiedzialny za białko transportowe - ATP-azę obecną w ścianie fotoreceptorów. Choroba Stargardta polega na stopniowej degeneracji fotoreceptorów i komórek nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębie plamki. Powoduje ona stopniowe uszkodzenie widzenia centralnego charakteryzujące się pogorszeniem ostrości wzroku z zachowaniem widzenia obwodowego. W badaniu dna oka często widoczny jest charakterystyczny dla tej choroby obraz tzw. „śladów ślimaka” lub „kutego brązu”.

Inne dystrofie przebiegające z degeneracją fotoreceptorów to dystrofia czopkowo-pręcikowa (CRD) oraz dystrofia czopkowa (CD). Model dziedziczenia w tych chorobach może być autosomalny

dominujący, autosomalny recesywny, związany z chromosomem X lub nieustalony. Dystrofie czopkowo-pręcikowe występują z częstotliwością szacowaną na 1:30000 – 1:40000. W chorobie tej dochodzi do uszkodzenia czopków w większym stopniu niż pręcików, w dystrofii czopkowej natomiast uszkodzone są jedynie czopki. Choroby te powodują uszkodzenia widzenia centralnego oraz widzenia barw. Objawy kliniczne tych dystrofii polegają na zmianach wziernikowych typu „bawolego oka” w obrębie plamki żółtej, a także na depozytach typu komórek kostnych na bliskim i średnim obwodzie siatkówki.

Rozpoznanie rzadkich dziedzicznych dystrofii siatkówki opiera się przede wszystkim na obrazie klinicznym, badaniu OCT, angiografii fluoresceinowej, autofluorescencji dna oka, badaniu pola widzenia. Objawy choroby w początkowym okresie mogą być jednak niecharakterystyczne. Najnowszą metodą diagnostyki okulistycznej jest optyka adaptacyjna. Metoda ta wykorzystując światło z zakresu bliskiej podczerwieni umożliwia nieinwazyjne obrazowanie fotoreceptorów (głównie czopków), ściany i światła naczyń siatkówki, włókien nerwowych oraz struktur blaszki sitowej, które trudno uwidocznić za pomocą innych, stosowanych obecnie technik. Może ona dostarczyć informacji o patologicznych zmianach w siatkówce, nawet gdy brakuje jakichkolwiek odchyżeń od normy w innych obrazowych badaniach strukturalnych lub funkcjonalnych. Pozwala to na obrazowanie dna oka z nieosiągalną do tej pory dokładnością. Przy pomocy tej metody można obecnie zbadać tylko obszar plamki siatkówki.

Praca doktorska Katarzyny Samelskiej powstała w oparciu o cykl trzech opublikowanych uprzednio (jednej pracy pogładowej oraz dwóch prac oryginalnych) spójnych tematycznie artykułów dotyczących zagadnień obrazowania z użyciem optyki adaptacyjnej w kontekście diagnozowania i monitorowania rzadkich chorób siatkówki-choroby Stargardta, dystrofii czopkowo-pręcikowej oraz dystrofii czopkowej. We wszystkich pracach dr Samelska jest pierwszym autorem.

Są to następujące prace:

1. Samelska K, Kupis M, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J:

Adaptive optics imaging in the most common inherited retinal degenerations.

Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica. 2021;123(2):74-79.

<https://doi.org/10.5114/ko.2021.107769>

Punktacja MEiN: 40.

2. Samelska K, Szaflik JP, Guszowska M, Kurowska AK, Zaleska-Żmijewska A:

Characteristics of Rare Inherited Retinal Dystrophies in Adaptive Optics—A Study on 53 Eyes. *Diagnostics*. 2023; 13(15):2472.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics13152472>

Punktacja IF: 3,6. Punktacja MEiN: 70.

3. Samelska K, Szaflik JP, Śmigielska B, Zaleska-Żmijewska A:

Progression of Rare Inherited Retinal Dystrophies May Be Monitored by Adaptive Optics Imaging. *Life*. 2023; 13(9):1871. <https://doi.org/10.3390/life13091871>

Punktacja IF: 3,2. Punktacja MEiN: 70.

Łączna punktacja artykułów wchodzących w skład proponowanego cyklu:

Impact factor: 6,8

Punktacja MEiN: 180

Badania zostały przeprowadzone u pacjentów diagnozowanych w Katedrze i Klinice Okulistyki Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/87/2015). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie badania.

Ich celem była ocena parametrów czopków obszaru okołodołeczkowego w oczach z IRDs: dystrofii czopkowo-pręcikowej (CRD), dystrofii czopkowej (CD) i chorobie Stargarda (STGD).

Dokonano porównania parametrów gęstości czopków (DM), odległości między czopkami (SM), regularności (REG) i analizy Voronoia (N%6) między oczami z IRDs a zdrowymi oraz pomiędzy wymienionymi jednostkami chorobowymi. Dokonano analizy zależności parametrów od funkcjonalnego parametru: ostrości wzroku z najlepszą korekcją (BCVA).

Ponadto, wykonano analizę zmian wymienionych parametrów w okresie 6-letniej obserwacji, a także sprawdzono, czy czynniki ryzyka takie jak płeć, wiek, wyjściowa ostrość wzroku, rozpoznanie oraz parametry morfometryczne czopków wpływają na stopień progresji zmian chorobowych zbadanych w optyce adaptywnej.

Cele główne badań były następujące:

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

Cele poboczne:

- Ocena czynników wpływających na tempo progresji zmian w morfologii receptorów siatkówki w oczach z rzadkimi dziedzicznymi dystrofiami siatkówki.
- Analiza czynników wpływających na nieuzyskanie pełnej jakości badania optyki adaptywnej w oczach z rzadkimi dziedzicznymi dystrofiami siatkówki.

W oparciu o zebrane dane została przeprowadzona analiza statystyczna. Dystrybucja pod względem normalności została przeanalizowana za pomocą testu Shapiro-Wilka. Do danych podlegających dystrybucji normalnej został użyty Student's t-test. W przypadku dystrybucji normalnej użyto testu U Mann-Whitney'a do porównania dwóch grup. W przypadku dystrybucji normalnej i porównania więcej niż dwóch grup użyto testu ANOVA (dane parametryczne) lub Kruskala-Wallis (dane nieparametryczne). Testem „post hoc” użytym po teście ANOVA był post-hoc HSD Tukey's, a testem użytym po teście Kruskala-Wallis był test post-hoc Dunna. Wyniki z testów były dopasowane z użyciem korekcji Bonferroni. Model jednoczynnikowej regresji logistycznej był użyty do oceny czynników wpływających na zebranie niepełnych danych, model bazował na kryterium Akaike Information Criterion (AIC). Poziom istotności statystycznej ustalono na $p=0,05$. Obliczeń dokonywano w programie R (wersja 4.0.2).

Do niniejszej pracy włączono oczy z dystrofiami, które objawiają się pierwotnie uszkodzeniem w obrębie plamki żółtej, tj. z chorobą Stargarda, dystrofią czopkowo-pręcikową i dystrofią czopkową. Choroby te charakteryzują się zmianami możliwymi do zaobserwowania w strukturze czopków, na co pozwala obrazowanie z użyciem optyki adaptywnej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że parametry morfologiczne fotoreceptorów siatkówki w rzadkich dziedzicznych chorobach siatkówki różnią się od parametrów morfologicznych fotoreceptorów w zdrowych oczach. Ponadto, analiza progresji zmian wykazała postęp degeneracji w obserwacji 6-letniej. Zmiana parametrów fotoreceptorów była niezależna od ostrości wzroku z najlepszą korekcją. Analiza progresji w czasie była możliwa do obserwacji za pomocą optyki adaptywnej.

Wyniki cyklu prac niniejszej dysertacji pozwoliły na sformułowanie wniosków o następującej treści:

1. Parametry czopków mierzone przy użyciu optyki adaptywnej 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 adaptywnej. 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 dziedzicznymi dystrofiami siatkówki jest wyższe w oczach z niższą gęstością czopków oraz jest niezależne od ostrości wzroku z najlepszą korekcją.

We wstępie uzasadniono połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl. Następnie doktorantka omówiła wchodzące w skład doktoratu prace oraz założenia i cel pracy doktorskiej. Na koniec podsumowała osiągnięte w tych pracach wyniki i przedstawiła wynikające z nich wnioski. Praca zakończona jest spisem piśmiennictwa.

Optyka adaptywne jest nową metodą wprowadzoną do diagnostyki okulistycznej kilkanaście lat temu. Metoda ta dzięki wysokiej precyzji i rozdzielczości skanów siatkówki zrewolucjonizowała diagnostykę chorób siatkówki. Pozwala ona na uzyskiwanie obrazów dna oka w sposób bezkontaktowy i nieinwazyjny. Za pomocą tej metody można uzyskiwać obrazy fotoreceptorów, naczyń siatkówki oraz struktur tarczy nerwu wzrokowego z rozdzielczością rzędu 2–3 μm .

Praca doktorska dotyczy problemu, któremu poświęcone jest niewiele doniesień w piśmiennictwie światowym. Zmiany ultrastruktury siatkówki w przebiegu Stargardta, dystrofii czopkowo-pręcikowej oraz dystrofii czopkowej, nie są jeszcze do końca poznane i dlatego wyniki tych prac mają znaczenie

praktyczne w diagnostyce tych schorzeń narządu wzroku. W związku z tym niniejsza praca doktorska porusza ważny z diagnostycznego punktu widzenia problem naukowy, szczególnie, że jak do tej pory nie był on tematem wielu publikacji naukowych. Należy podkreślić, że badania przeprowadzono na dużej grupie chorych w porównaniu do innych publikacji na ten temat. Unikalne w tych badaniach jest również to, że autorka mogła ocenić jak zmienia się mikrostruktura siatkówki wraz z rozwojem choroby (6-letni okres obserwacji chorych). Wnioski jakie wynikają z tych prac pozwolą na poszerzenie diagnostyki w zakresie diagnostyki zmian siatkówkowych w przebiegu rzadkich dziedzicznych dystrofii siatkówki.

Praca doktorska 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 adaptywnej”. stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w oparciu o zbiór 3 opublikowanych uprzednio i powiązanych tematycznie artykułów naukowych. **W mojej ocenie 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)”. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)** W związku z tym chciałbym przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych wniosek o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Samelskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr n. med. Marek E. Prost

6390805
Prof. dr. hab. med.
MAREK PROST
specjalista okulistyki

Klinika Okulistyczna

Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie

