

Akceptuję


Katowice, dnia 12 maja 2023

Prof. dr hab. n. med. Ilona Kopyta
Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 16
tel. 32 207 16 16
e-mail: ilonakopyta@autograf.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Jastrzębskiej pt.:

„ Walidacja algorytmu diagnostycznego choroby Pompego o późnym początku i charakterystyka fenotypu klinicznego w populacji polskiej. „

wykonana na wniosek Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego .



Wstęp

Choroba Pompego jest rzadką chorobą genetyczną z grupy glikogenez, klasyfikowaną jako glikogenoza typu II, spowodowana przez niedobór enzymy alfa-glukozydazy (GAA), inaczej nazywanej kwaśną maltazą. Niedobór tego enzymu prowadzi do akumulacji glikogenu w tkankach organizmu, szczególnie w mięśniach szkieletowych oraz w mięśniu sercowym. Choroba jest uwarunkowana genetycznie, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, a jej częstość waha się w zależności od badanej populacji i jest oceniana na 1: 40 000 – 1: 60 000.

Wyróżnia się typ niemowlęcy (klasyczna postać choroby Pompego, gdzie objawy pojawiają się przed 12 m.ż., ang. Infantile Onset Pompe Disease, IOPD), oraz chorobę Pompego o późnym początku (ang. Late Onset Pompe Disease, LOPD). W LOPD objawy mogą pojawić się po pierwszym roku życia, ale pacjenci mogą pozostać bezobjawowi lub prezentować skąpe objawy kliniczne do okresu dorosłego.

Obraz kliniczny postaci późnej jest bardzo różnorodny, począwszy od bezobjawowych hiperCKemii, poprzez niedowłady proksymalne kończyn, niedowład osiowy, niewydolność oddechową spowodowaną osłabieniem mięśni oddechowych, głównie przepony, po rzadziej występujące objawy z innych układów i narządów, jak np. arytmie.

W związku z tym wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych, a czas od objawów do rozpoznania jest zbyt długi. Wczesne postawienie trafnego rozpoznania jest tak istotne z uwagi na możliwość celowanego leczenia, które istotnie poprawia rokowanie.

Dotychczas w populacji polskiej nie przeprowadzono badań przesiewowych w kierunku choroby Pompego, w grupie pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi.



Informacje o recenzowanej Pracy Doktorskiej

Rozprawa doktorska składa się z cyklu dwóch opublikowanych prac, to jest:

1. Aleksandra Jastrzębska, Anna Potulska-Chromik, Anna Łusakowska, Miłosz Jastrzębski, Marta Lipowska, Biruta Kierdaszuk, Anna Kamińska, Anna Kostera-Pruszczyk: **Screening for late-onset Pompe disease in Poland.** *Acta Neurol Scand.* 2019, 140(4): 239–243. / doi:10.1111/ane.13133
2. Aleksandra Jastrzębska, Anna Kostera-Pruszczyk: **Multisystem presentation of Late Onset Pompe Disease: what every consulting neurologist should know.** *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2022, DOI: 10.5603/PJNNS.a2022.0075

Pierwsza z tych prac ma charakter pracy oryginalnej, druga natomiast- pracy poglądowej. W obu publikacjach Doktorantka jest pierwszym Autorem, jej wkład , potwierdzony oświadczeniami Współautorów, jest istotny. łączny współczynnik oddziaływania wynosi IF wynosi 4.907(MEiN 200.00).

Wstęp zawiera 5 stron (strony od 17 do 21). Autorka przechodzi we Wstępie do omówienia kolejnych zagadnień, ważnych w aspekcie podjętego tematu pracy badawczej. Zakres i układ tej części pracy doktorskiej nie budzą zastrzeżeń, a poruszane problemy opisane są jasno i rzeczowo. Opracowany materiał może stanowić pomoc dla innych badaczy zainteresowanych podobną tematyką.

Materiał i metody badań, jak również kryteria włączenia i wyłączenia z badania w sposób precyzyjny zostały przedstawione na stronie 10. Do badania rekrutowano pacjentów z objawami klinicznymi (mialgia, zespoły dwuobrczowe, niewydolność oddechowa, zespół sztywnego kręgosłupa), hyperCKemią, a także rodzeństwo chorych z rozpoznaniem choroby Pompe. Badania zostały przeprowadzone po uzyskaniu pisemnej zgody pacjentów oraz zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W kolejnym rozdziale (**Uzasadnienie połączenia wybranych publikacji w jeden cykl ,strona 22**) Doktorantka pokrótce nakreśla obraz kliniczny postaci późnej choroby Pompe w populacji polskiej, podkreśla wagę wczesnej diagnozy w aspekcie możliwości

terapeutycznych.. Rozdział ten jest sformułowany jest sformułowany zwięźle, a opisane treści- spójne.

W rozdziale Założenia i cel pracy (strona 24) Doktorantka zwięźle opisuje cele , które wynikają założeń , a więc nieswoistego obrazu klinicznego choroby i zapewne istotnym odsetku pacjentów niezdiagnozowanych, a co za tym idzie- wyłączonych z możliwości dostępnej terapii. Najistotniejsze cele to ustalenie częstości choroby Pompe o późnym początku w kohorcie pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania oraz charakterystyka tej postaci choroby w polskiej populacji.

Wyniki (strona 11) przedstawiono zbiorczo; odpowiadają one założonym przez Doktorantkę celom badania. Obniżony poziom kwaśnej maltazy stwierdzono u 18 pacjentów spośród zbadanych przesiewowo 337. Choroba Pompego o późnym początku została rozpoznana u 10 pacjentów (3% badanej grupy). Wszyscy byli heterozygotami złożonymi – mutacji c.32-13T>G towarzyszyła drugą mutację missensowną lub frame-shift. Dwie ze znalezionych mutacji nie były dotychczas raportowane. Aktualnie leczonych jest 9 pacjentów spośród poddanych skringingowi, W pracy poglądowej natomiast przedstawiono charakterystykę kliniczną pacjentów z chorobą Pompego o późnym początku, ze szczególnym naciskiem na objawy z innych układów oraz narządów, co miało na celu poszerzenie świadomości klinicystów o możliwości występowania różnorodnych fenotypów tej choroby. Omówiono konieczność wielospecjalistycznej opieki nad pacjentami z przytoczeniem zalecanych okresowych badań, co jest zgodne z aktualnie obowiązującym standardem opieki nad pacjentem z choroba nerwowo-mięśniową.

Wnioski(strona12) są adekwatne do uzyskanych przez Doktorantkę wyników. Wskazują na praktyczny aspekt badań ważny z punktu widzenia podstawowej opieki zdrowotnej , a także opisują przebieg choroby w polskiej populacji. Doktorantka umiejętnie zestawia uzyskane wyniki z danymi publikowanymi przez innych Autorów i dokonuje trafnych komentarzy.

W podsumowaniu recenzji wart wyeksponowania jest praktyczny charakter pracy doktorskiej, wskazanie na niespecyficzność zgłaszanych przez pacjentów objawów oraz konieczność pogłębienia dostępnej aktualnie diagnostyki o badania biochemiczne, a w uzasadnionych przypadkach- genetyczne. Na podkreślenie zasługuje także nowatorski aspekt podjętych badań i zwrócenie uwagi nie tylko na objawy kliniczne kojarzone z pierwotną chorobą mięśni, ale także te ze strony układu oddechowego, jak również- nierzadko

przypadkowo stwierdzaną hyperCKemię która powinna stać się informacją wskazującą na konieczność pogłębionej diagnostyki.

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Jastrzębskiej jest pozytywna. Praca jest nowoczesnym przedsięwzięciem zmierzającym do rozwiązania konkretnego zadania, jakim jest ocena częstości występowania LOPD oraz charakterystyka obrazu klinicznego w polskiej populacji . Problem poruszony przez Doktorantkę jest istotny tym bardziej, że aktualnie dysponujemy możliwością leczenia znacznie poprawiającego rokowanie u pacjentów z chorobą Pompe. Doceniam praktyczny walor przeprowadzonych przez Doktorantkę badań, a także wkład w postępy w zakresie diagnostyki tej rzadkiej choroby w Polsce.

Recenzowana przeze mnie 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 naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu RP z dnia 2 grudnia 2014r.-Dz.U.poz. 1852). Wobec powyższego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie lek. Aleksandry Jastrzębskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na nowatorski charakter pracy oraz współczynnik oddziaływania prac składających się na rozprawę i wkład Doktorantki w badania wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Iłona Kopyta
specjalista chorób dzieci
specjalista neurologii dziecięcej
43-200 Pszczyna, ul. Cieszyńska 14a
94 75691

12 maja 2023

