

Akceptuję


Białystok, 17.05.2023

RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarz Aleksandry Jastrzębskiej pt. „**Walidacja algorytmu diagnostycznego choroby Pompego o późnym początku i charakterystyka fenotypu klinicznego w populacji polskiej**”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk, Klinika i Katedra Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Choroba Pompego (PD) jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie (dziedziczną autosomalnie recesywnie) chorobą spichrzeniową z grupy glikogenez. Spowodowana jest niedoborem enzymu alfa-glukozydazy (GAA), inaczej nazywanej kwaśną maltazą. Skutkiem deficytu enzymatycznego jest patologiczne gromadzenie się glikogenu w tkankach organizmu, szczególnie w mięśniach szkieletowych oraz w mięśniu sercowym, co w efekcie może prowadzić do poważnych dysfunkcji narządowych.

Wyróżniamy typ niemowlęcy (klasyczna postać choroby Pompego) oraz chorobę Pompego o późnym początku (LOPD). W LOPD objawy mogą pojawić się po pierwszym roku życia, ale pacjenci mogą również pozostać bezobjawowi do okresu dorosłego. Obraz kliniczny jest bardzo różnorodny, począwszy od bezobjawowych hiperCKemii po niedowłady osiowe i kończynowe, niewydolność oddechową, jak też objawy z innych układów. Skutkiem zmiennego i niejednoznacznego obrazu klinicznego jest często znacznie opóźniona diagnoza. Ma to znamienne znaczenie dla funkcjonowania chorego i poprawy jego jakości życia, gdyż choroba Pompego, jako jedna z nielicznych chorób spichrzeniowych może być leczona w sposób przyczynowy enzymatyczną terapią zastępczą, a warunkiem determinującym skuteczności takiego leczenia jest jak najszybsze jego wprowadzenie. Dlatego też podjęty przez Doktorantkę temat badań jest ważny przede wszystkim ze względu na powyższy aspekt praktyczny.

Rozprawa doktorska lek. Aleksandry Jastrzębskiej została przygotowana w oparciu o dwie monotematyczne prace (praca oryginalna i praca pogładowa), których Doktorantka jest pierwszym autorem:

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, *Neurologia i Neurochirurgia Polska Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2022, DOI: 10.5603/PJNNS.a2022.0075

Powyższe artykuły zostały opublikowane w renomowanych czasopismach po wcześniejszych opiniach niezależnych recenzentów. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania (IF) wymienionych prac wynosi 4.907 punktów, a punktacja MEiN ma wartość 200 punktów. Wkład własny Doktorantki w powstanie w/w prac był wiodący w zespole Współautorów i wyniósł od 51% do 70%.

Przedłożona mi do oceny praca doktorska ma układ typowy dla dysertacji przygotowywanych w oparciu o dorobek publikacyjny. Liczy 51 stron i obejmuje słowa kluczowe, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl i komentujący osiągnięcia naukowe Kandydata, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, opinię Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład w ich powstanie oraz spis literatury naukowej.

We wstępie Kandydatka szczegółowo omawia obraz kliniczny choroby Pompego z uwzględnieniem różnorodności fenotypu postaci o późnym początku. Zwraca uwagę na możliwość ujawnienia się objawów wielonarządowych, nie zawsze typowych, co utrudnia wczesne rozpoznanie. W uzasadnieniu połączenia wybranych publikacji w jeden cykl Doktorantka podkreśla, że jest on próbą uzupełnienia charakterystyki klinicznej pacjentów z chorobą Pompego oraz oceny częstości występowania choroby w populacji polskiej. Dane takie nie były wcześniej opracowywane.

Doktorantka przyjęła następujące cele badawcze:

1. Ocena częstości występowania choroby Pompego o późnym początku w badanej kohorcie.
2. Charakterystyka fenotypu zidentyfikowanych pacjentów z chorobą Pompego o późnym początku.

3. Przybliżenie charakterystyki fenotypu choroby Pompego z uwzględnieniem mniej typowych objawów.

W pracy oryginalnej Doktorantka wraz ze współautorami przeanalizowała dane kliniczne w dużej grupie 337 pacjentów w wieku 2-80 lat, diagnozowanych w Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od czerwca 2014 do maja 2017 z powodu hiperCKemii lub zespołu dwuobrczowego. Aktywność GAA oznaczano w suchej kropli krwi (DBS) przy użyciu spektrometrii tandemowej. U pacjentów, u których stwierdzono istotnie obniżony poziom kwaśnej maltazy wykonano analizę genu GAA, w celu potwierdzenia choroby Pompego. Na wykonanie powyższych badań uzyskała stosowną zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Chorobę Pompego rozpoznano u 10 pacjentów. Rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania genetycznego, które wykazało u wszystkich pacjentów najczęściej spotykaną w rasie kaukaskiej mutację c.32-13T>G w genie kwaśnej maltazy, ponadto u 2 chorych zidentyfikowano również nowe, dotychczas nieopisane mutacje, co dodatkowo zwiększa wartość naukową pracy. Doktorantka wraz ze współpracownikami wykazała więc, że częstość występowania choroby Pompego w badanej kohorcie wynosi 3% i jest porównywalna z danymi uzyskanymi w badaniach innych autorów z krajów europejskich. We wnioskach pracy Autorzy wskazują na zasadność wykonywania badań przesiewowych aktywności GAA w suchej kropli krwi w przypadkach bezobjawowej hiperCKemii i u chorych z zespołami dwuobrczowymi. Opisany algorytm diagnostyczny pozwala na szybką identyfikację pacjentów z chorobą Pompego i wczesne wdrożenie im enzymatycznej terapii zastępczej. Przeprowadzona analiza przypadków ma również niezwykle istotny lokalny aspekt poznawczy – jest bowiem pierwszym opublikowanym opracowaniem tematu w populacji polskiej.

W drugiej pracy (poglądowej) Autorki szczegółowo przedstawiły fenotyp choroby korzystając z opublikowanych 11 dotychczas prac w bazie PubMed oraz obserwacji własnej kohorty pacjentów. Opisano nie tylko klasyczne symptomy glikogenozy w układzie mięśniowo-szkieletowym i sercowo-naczyniowym, ale również mniej oczywiste objawy z układu moczowego, oddechowego, nerwowego oraz zaburzenia gastrologiczne. Już podtytuł publikacji („co każdy neurolog wiedzieć powinien”) wskazuje, że stanowi ona ważne praktyczne kompendium wiedzy o chorobie Pompego w codziennej pracy specjalisty neurologa. Zwrócenie uwagi na różnorodny obraz kliniczny, możliwość występowania nietypowych objawów klinicznych, stanowi ceną wskazówkę dla praktykujących neurologów, ale też lekarzy innych specjalności, aby w diagnostyce różnicowej uwzględnili chorobę

Pompego. Podkreślono również konieczność opieki multidyscyplinarnej pacjentów z tym schorzeniem.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka zrealizowała założone cele badawcze, co pozwoliło jej na sformułowanie następujących wniosków:

1. Badanie aktywności enzymatycznej w suchej kropli krwi jest łatwą, szybką i nieinwazyjną metodą, pozwalającą na przyspieszenie identyfikacji pacjentów z chorobą Pompego, na wczesnym etapie diagnostyki. Badanie ma wysoką czułość. W przypadku stwierdzenia obniżonego poziomu GAA, a następnie identyfikacji dwóch mutacji w badaniu genetycznym pozwala na zakończenie diagnostyki i uniknięcie wykonywania dodatkowych, często inwazyjnych i kosztownych badań.
2. LOPD stwierdzono w badanej kohorcie u 3% pacjentów. Jest to zgodne z innymi, sąsiadującymi krajami z Polską, gdzie częstość w podobnych badaniach raportowana była na 2,4-4,2%.
3. W populacji polskiej zidentyfikowani przez nas pacjenci chorują stosunkowo łagodnie. Niewydolność oddechową przy rozpoznaniu stwierdzono tylko u jednej pacjentki. Może się to wiązać się z tym, że badaliśmy zarówno dzieci jak i dorosłych, ale być może konieczne są inne badania screeningowe wśród polskiej populacji w grupie pacjentów wentylowanych mechanicznie.
4. Obraz kliniczny choroby jest bardzo różnorodny. Należy mieć na uwadze, iż pacjenci mogą początkowo prezentować objawy z innych układów. Pacjenci wymagają stałej opieki wielospecjalistycznej. Należy również zwiększać świadomość klinicystów w tematyce choroby Pompego.

Uwagi recenzenta:

1. Doktorantka na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnęła powyżej zacytowane cztery wnioski. Zostały one umieszczone w streszczeniu pracy (w języku polskim i angielskim). Niezrozumienie recenzenta budzą kolejne wnioski w liczbie siedmiu, umieszczone na stronach 38-39 dysertacji („Podsumowanie i wnioski”). Moim zdaniem są one raczej formą podsumowania/dyskusji uzyskanych wyników, tym bardziej, że niektóre z nich zawierają odnośniki literaturowe. Doktorantka powinna jednoznacznie wskazać jedyną i właściwą wersję wniosków swojej pracy. Sugeruję zmianę tytułu strony 38 na tylko „Podsumowanie” a poniżej umieszczenie jako

„Wnioski” tych czterech, umieszczonych w streszczeniu, gdyż w mojej opinii są one dobrze sformułowane i wyczerpują temat badawczy rozprawy doktorskiej.

2. W spisie treści brakuje wskazania strony 49, na której znajdują się pozycje literatury fachowej. Sugeruję również zmianę tytułu tej strony z „References” na „Piśmiennictwo”, gdyż dysertacja jest prowadzona w języku polskim.
3. Na stronie 38 w punkcie 1. w zdaniu ” Podnosi to istotność wykonywania badania u pacjentów z ww. objawami jako pierwszy etap diagnostyczny” nie wskazano jakiego badania. Należy uściślić, że chodzi o badanie aktywności GAA w suchej kropli krwi.

Reasumując, Doktorantka zaplanowała i przeprowadziła badania w sposób poprawny pod względem metodologicznym, wykazała się dużą wiedzą teoretyczną i umiejętnościami praktycznymi w zakresie analizowanego tematu badawczego. Wysoki udział procentowy lek. Aleksandry Jastrzębskiej w przygotowaniu obu publikacji wskazuje na jej kluczową rolę w ich powstaniu. Wyczerpująco omówiony problem kliniczny z trafnie dobranymi odnośnikami do piśmiennictwa oraz konkretne wnioski z ważnymi implikacjami praktycznymi dla lekarzy, potwierdzają fakt, że Doktorantka jest dojrzałym pracownikiem naukowym.

Stwierdzam jednoznacznie, że przedłożona mi do recenzji praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych 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 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). Z przyjemnością zwracam się więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Aleksandry Jastrzębskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Krzysztof Sendrowski



Dr hab. n. med.
Krzysztof Sendrowski
specjalista neurolog
specjalista neurologii dziecięcej
4068849

