

Prof. dr hab. n.med Jolanta Wierzba
Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego
Gdański Uniwersytet Medyczny
Gdańsk Dębinki 7 80-592
58-3492875
Email:kwierz@gumed.edu.pl

Gdańsk 20.02 2023

Ocena

rozprawy doktorskiej Lek. med. Agaty Paszkowskiej przygotowana na zlecenie Rady Nauk Medycznych Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

Tytuł rozprawy: **Analiza kliniczna i molekularna kardiomiopatii pod postacią niescalenia mięśnia lewej komory serca u dzieci**

Obserwowany od kilkunastu lat gwałtowny postęp w zakresie zarówno kardiologii i kardiologii jak i genetyki molekularnej stworzył kolosalne możliwości szybkiego diagnozowania , a w wybranych przypadkach także leczenia kardiomiopatii o podłożu genetycznym. Doktorantka skupia swoje zainteresowanie na dość jednorodnej grupie schorzeń - kardiomiopatii pod postacią niescalenia mięśnia lewej komory u dzieci . Schorzenie to , dość dobrze opisane w populacji dorosłej stanowi trudny problem diagnostyczny w populacji dziecięcej .W tego typu przypadkach z niejednoznacznym przebiegiem klinicznym, często z gwałtowną progresją objawów postawienie szybkiego rozpoznania ma ogromne znaczenie nie tylko dla dziecka ale także losów i decyzji prokreacyjnych rodziny pacjenta. Możliwe jest udzielenie wiarygodnej porady genetycznej rodzicom oraz wykonanie diagnostyki prenatalnej u ewentualnego rodzeństwa chorego dziecka, jak i badań u pozostałych, czasem bezobjawowych członków rodziny . Dlatego podjęcie przez lek. med. Agatę Paszkowską analizy klinicznej i genetycznej kardiomiopatii pod postacią niescalenia mięśnia lewej komory serca u dzieci uważam

za istotne i w pełni uzasadnione. Cały czas musimy zdawać sobie sprawę że mamy do czynienia ze schorzeniem ultraradkim , zatem każdy dodatkowy materiał kliniczny w powiązaniu z udowodnioną genetyczną etiologią jest zatem bezcenny i stanowi niekwestionowaną wartość pracy.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o cztery artykuły zamieszczone w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym – których łączny IF wynosi 12,697 (w punktacji MNiSW: 320). Dwa czasopisma(jedno z nich zawiera dwa artykuły) pochodzą z Listy Filadelfijskiej . Prace składające się na osiągnięcie naukowe Autorki stanowią spójną tematycznie całość i dotyczą przebiegu klinicznego , diagnostyki molekularnej badań obrazowych i elektrofizjologicznych grupy kardiomiopatii wynikających z niescalenia lewej komory serca .. w ponad połowie przypadków możliwe było dokonanie korelacji genotyp- fenotyp. W trzech z nich Doktorantka jest pierwszym autorem, w jednej autorem drugim.

Ocena pracy doktorskiej obejmuje ocenę merytoryczną i metodologiczną pracy oraz podsumowanie i wnioski końcowe

Przedstawiona do recenzji obszerna praca obejmuje 168 stron z tradycyjnym podziałem na wykaz skrótów, wstęp, wyodrębnione cele pracy oraz wykaz i omówienie cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, jak również piśmiennictwo oraz streszczenie, także w języku angielskim. Do pracy załączono także kopie publikacji i oświadczenia współautorów publikacji. Doktorantka uzyskała zgodę właściwej Komisji Bioetycznej na podjęcie badań klinicznych, obrazowych oraz genetycznych.

Cele prace zostały określone jasno i zrealizowane zgodnie z przedstawionymi do oceny publikacjami



Trudno jest polemizować z publikacjami recenzowanymi tym niemniej na podkreślenie zasługuje w pracach których Doktorantka jest pierwszym autorem klarowność zamieszczonych treści, właściwie przeprowadzona dyskusja i ostrożne wnioski. . Przedstawiony wykaz publikacji w oparciu o który prowadzone były badania jest uzasadniony i zawiera najnowsze publikacje, w przeważającej części anglojęzyczne z interesującego Doktorantkę zakresu

Konieczność współpracy z klinicystami oraz współpracownikami z zakresu nauk podstawowych, w szczególności z diagnostami jest cenna i uzasadnia zespołowość przedstawionych prac. Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w przedstawionym do recenzji zestawie a udział Doktorantki w ich powstaniu jest udokumentowany.

Jak podkreśla Doktorantka, powyższa opisana w dysertacji grupa schorzeń została zakwalifikowana jako oddzielna w zamieszczanych podziałach chorób serca stosunkowo niedawno. O jej rzadkości może świadczyć także fakt, że w renomowanym ośrodku kardiologiczno-kardiochirurgicznym jakim jest CZD zgodnie z powyższą kwalifikacją było tylko około dzieci na przestrzeni wielu lat obserwacji. Autorka we wstępie w sposób precyzyjny przedstawia patomechanizm i kryteria rozpoznawcze opisywanej anomalii rozwojowej , jak również jej obraz kliniczny . Publikacja (*Spectrum of Clinical Features and Genetic Profile of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy in Children. Cardiogenetics 2021; Vol. 11, Nr 4, 191-203*) pierwszym w polskim piśmiennictwie rzetelnym, prospektywnym opracowaniem grupy dzieci z LVNC. Opisując przebieg kliniczny i metody leczenia Doktorantka słusznie dzieli się wątpliwościami dotyczącymi przewlekłego leczenia mającego zapobiegać powikłaniom zakrzepowo zatorowym w badanej



grupie pacjentów- nie ma bowiem jak dotąd jednoznacznego stanowiska ustalającego jednolite zasady terapii w takich przypadkach.

Ciekawe wnioski wynikają z pracy (*Imaging Features of Pediatric Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy in Echocardiography and Cardiovascular Magnetic Resonance. Journal of Cardiovascular Development and Disease 2022; Vol. 9, Nr 3, 77*). Jednoznacznie wskazują bowiem na to, że LVNC jest nie zawsze rozpoznawane za pomocą prostszego i powszechnie dostępnego badania echograficznego, ponieważ kryteria oceny tego badania mogą budzić wątpliwości w grupie dziecięcej. We wstępie Doktorantka podaje przyczyny nadrozpoznowalności choroby, co dodatkowo utrudnia proces diagnostyczny. Jednak analiza przedstawiona w pracy wskazuje na istotną wartość powyższego badania, także w dalszej ocenie postępu choroby. Istotna diagnostycznie jest metoda NMR, ocena NMR służy zresztą nie tylko potwierdzeniu rozpoznania, ale także wyznacza czynniki rokownicze, choćby dzięki dokładnej ocenie włóknienia. Pytanie jak często powtarzać powyższe badania pozostaje otwarte. Zestawienie wyników uzyskanych z dwóch metod diagnostycznych, analizę korzyści wynikających z obu ocen uważam za istotne i wskazane. Proces diagnozowania uzupełniają badania EKG oraz 24 godzinny zapis holterowski. Powyższa praca jest znakomitym głosem w dyskusji nad sposobem diagnozowania i monitorowania pacjentów.

Praca (*Genetic Profile of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy in Children - A Single Reference Center Experience. Genes 2022; Vol. 13, Nr 8, 1334*) jest próbą ustalenia korelacji genotyp-fenotyp w badanej grupie. Potwierdzono znaczną heterogenność loci w przypadku uzyskanych wyników dodatnich, natomiast brak potwierdzenia genetycznego nie wykluczał niepomyślnego przebiegu choroby. Zgodnie



z danymi piśmiennictwa identyfikacja patogennych wariantów molekularnych w LVNC wynosi od 10% do 50%, w badanej populacji uzyskano zatem wysoki wskaźnik potwierdzeń genetycznych. Jedynie w przypadku mutacji genu *HCN4* (*Clinical Presentation of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy and Bradycardia in Three Families Carrying HCN4 Pathogenic Variants. Genes 2022; Vol. 13, Nr 3, 477*). stwierdzono dosyć jednorodny, niepomyślny przebieg z towarzyszącą bradykardią zatokową. W tym przypadku także udowodniono znaczenie badania NMR, pozwalający na wczesne ustalenie ognisk włóknienia nie tylko komorowego ale także przedsionkowego. To wyraźna kliniczna cenna wskazówka. Zawarte w obu publikacjach próba korelacji genotyp fenotyp stanowi znaczący i oryginalny wkład Doktorantki w badaniach nad LVNC .

Całość procesu diagnostycznego oraz analizy genotyp- fenotyp dotyczy niewielkiej grupy pacjentów. Jedna z wyżej wymienionych prac jest kazuistyczna i dotyczy trzech rodzin. Interesującym byłoby zebranie kolejnej grupy pacjentów z innych polskich ośrodków i przeprowadzenie wśród nich podobnych badań. Sądzę także że Ośrodki dysponują obserwacjami follow up. Zachęcam zatem Doktorantkę do podjęcia takiej próby.

Punkt 1 wniosku do pierwszej publikacji zawiera podkreślony fragment Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że najczęstszym objawem klinicznym LVNC w analizowanej grupie dzieci była niewydolność serca oraz zaburzenia rytmu i przewodzenia, natomiast rzadko stwierdzano występowanie incydentów zakrzepowo-zatorowych i zespołów genetycznych. Wydaje się że umieszczenie w tym miejscu sformowania: zespołów genetycznych jest niecelowe, ujęłabym to w oddzielnym punkcie.



Drobne błędy edytorskie których nie sposób się ustrzec przy tak obszernej publikacji nie mają wpływu na ocenę rozprawy.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska udowadnia szeroką wiedzę Doktorantki, jak również umiejętność analitycznego myślenia i wnioskowania. Opisuje jednorodną, ale trudną i wielokrotnie niejednoznaczną pod względem diagnozowania oraz terapii grupę pacjentów. Cykl publikacji wraz z ich opracowaniem stanowi zatem niekwestionowany oryginalny wkład w poszerzenie wiedzy ale przede wszystkim jest kompendium współczesnej wiedzy i sposobu postępowania w LVNC. Wkład Doktorantki w powstanie poszczególnych publikacji nie budzi zastrzeżeń.

Liczę że Doktorantka będzie nadal uczestniczyła w procesie diagnozowania i oceny genotyp - fenotyp powyższej grupy pacjentów, a zdobyte doświadczenia w pracy z renomowanym znakomitym zespołem będzie przyczynkiem do rozwoju i zdobywania dalszych stopni naukowych.

Po zapoznaniu się z rozprawą stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska pani lek. med. Agaty Paszkowskiej **Analiza kliniczna i molekularna kardiomiopatii pod postacią Niescalenia mięśnie lewej komory serca u dzieci** spełnia kryteria i wymogi ustawowe stawiane rozprawom na stopień doktora [rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust.1 z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz par 6. Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku, w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. i dlatego wnoszę do Rady Nauk Medycznych Instytutu Pomnika Centrum

Zdrowia Dziecka w Warszawie o dopuszczenie lek med. Agaty Paszkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoki IF prezentowanych publikacji oraz nowatorskie opracowanie rzadkiej klinicznie grupy pacjentów wnoszę o przyznanie wyróżnienia.

Prof. dr hab.n.med Jolanta Wierzba

Zakład Pielęgniarstwa Internistyczno- Pediatricznego

Gdański Uniwersytet Medyczny



Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba
pediatra, genetyk kliniczny
8778860