

Prof. dr hab. med. Andrzej Kędzia

Poznań 25.08.2021.

Zakład Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatricznego

Klinika Diabetologii i Otyłości Wieków Rozwojowych

Instytut Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Świąder-Leśniak pt. „Ocena rozwoju fizycznego i składu ciała polskich pacjentów z zespołem Silvera i Russella z uwzględnieniem zróżnicowanego podłoża (epi)genetycznego” wykonanej w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytutu „Pomnika - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Dorota Jurkiewicz

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska dotyczy zróżnicowanego pod względem genetycznym zespołu Silver i Russella. Ta heterogenność przyczyn choroby powoduje w konsekwencji dużą zmienność w występowaniu objawów klinicznych, co w znacznym stopniu utrudnia rozpoznanie choroby a co za tym idzie wdrożenie odpowiedniego postępowania klinicznego. Mała masa urodzeniowa oraz wewnątrzmaciczne i postnatalne zahamowanie wzrastania powoduje, że dzieci takie są po 4 roku życia brane pod uwagę jako kandydaci do leczenia hormonem wzrostu. Pomimo, że zespół opisano w latach 50-tych, do chwili obecnej powiązanie objawów klinicznych z konkretnym podłożem genetycznym jest słabo poznane a w kilkudziesięciu procentach przypadków występujące objawy kliniczne sugerują rozpoznanie zespołu SRS przy jednoczesnym braku możliwości potwierdzenia genetycznego. Świadczy to o możliwym zaangażowaniu jeszcze innych, niż dotychczas poznane, genów. Udokumentowanymi defektami epigenetycznymi i genetycznymi, prowadzącymi do wystąpienia objawów zespołu jest częściowa utrata metylacji na chromosomie 11p15.5 oraz jednorodzielska disomia chromosomu 7. Dokładne poznanie objawów klinicznych towarzyszących zespołowi i powiązanie ich w miarę możliwości z podłożem genetycznym, pozwoli na wstępne odróżnienie tych chorych od pacjentów urodzonych jako SGA – IUGR. Jest to ważne z punktu widzenia klinicznego bowiem może wpływać na ocenę skutków leczenia i potencjalną modyfikację stosowanej terapii. Ponadto, należy zauważyć, że ważna jest nie tylko znajomość wszystkich objawów towarzyszących chorobie, ale także ewolucja tych zmian w czasie dalszego rozwoju i ewentualny wpływ leczenia np. hormonem wzrostu na ich występowanie. Takich badań, przydatnych klinicznie, w odniesieniu do SRS jest bardzo mało i nie zawsze są one precyzyjne. Dlatego uważam, że podjęty przez doktorantkę temat jest szczególnie ważny zarówno w sensie naukowym jak i praktycznym.

Na rozprawę doktorską składa się 149 stron zawierających: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia polskie i angielskie, wstęp, hipotezy badawcze i cele rozprawy, materiały i metody, wyniki wraz z podsumowaniem, dyskusja, wnioski, wykaz publikacji oraz spisy rycin i tabel.

We wstępie doktorantka przedstawiła pokrótce stan wiedzy na temat zespołu Silvera i Russella zwracając uwagę na podłoże epigenetyczne i genetyczne oraz zróżnicowany obraz kliniczny. Wykazała, że ta niejednorodność objawów klinicznych w zależności od tła genetycznego powoduje bardzo duże trudności diagnostyczne, co wymagało powołania międzynarodowej grupy ekspertów w celu stworzenia konsensusu diagnostycznego i terapeutycznego dla tych chorych. Bardzo ważną zasługą tego forum było wprowadzenie możliwości stawiania rozpoznań zespołu wyłącznie na podstawie cech klinicznych w sytuacji braku możliwości ustalenia genetycznego podłoża. Wyzaczyło to kierunek postępowania klinicznego dla około nawet 40 % pacjentów. We wstępie zostały także precyzyjnie i przystępnie opisane poznane już mechanizmy i przyczyny prowadzące do powstania SRS. Oprócz tła genetycznego choroby, doktorantka przedstawiła czynniki wpływające na rozwój fizyczny oraz zasady oceny przebiegu rozwoju pacjentów z SRS na tle zdrowej populacji. Tak skonstruowany wstęp stanowi bardzo dobre przygotowanie do prowadzonych badań, umożliwia zrozumienie skomplikowanych zagadnień genetycznych i epigenetycznych i poznanie kliniczne problemów dotyczących pacjentów z tą chorobą. Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić jedynie uwagę na niezbyt szczęśliwsze sformułowanie „niskiej wysokości” (str. 31).

Cel główny podjętych badań został przedstawiony precyzyjnie i jednoznacznie sformułowany. Dodatkowe wyróżnienie celów szczegółowych pozwala na lepsze zrozumienie wyznaczonych kierunków działań.

W rozdziale „materiał i metody” zawarta została charakterystyka pacjentów z zespołem Silvera i Russella. Należy zauważyć, że jest to chyba najliczniejsza grupa w Polsce chorych z tym rozpoznaniem, potwierdzonym badaniami genetycznymi. Samo zebranie tak licznej grupy badanych oraz utrzymanie z nimi kontaktu przez tak długi czas zasługuje na największą uwagę. Dostęp do tych pacjentów był możliwy dzięki pracy w Instytucie „Pomniku - Centrum Zdrowia Dziecka” i udostępnieniu danych przez Promotora. Niewątpliwą zasługą doktorantki jest zebranie i opracowanie tak wielkiej ilości danych z pomiarów antropometrycznych i wykonanie badań densytometrycznych dotyczących składu ciała. Było to zadanie doprawdy benedyktyńskie. Dostęp do materiałów to jedno a umiejętne i logiczne porównanie, opracowanie i przejrzyste przedstawienie wyników przeprowadzonych analiz, świadczy niewątpliwie o bardzo dużej wiedzy, kunszcie i zaangażowaniu Pani magister. Jako recenzent jestem zobligowany do zwrócenia uwagi na nierówną liczebność badanych grup pacjentów. Do celów statystycznych marzyłaby się zbliżona liczba badanych w obu analizowanych grupach pacjentów z 11p15 LOM i upd(7)mat. Zwłaszcza dotyczy to analizy grupy dziewcząt z duplikacją matczyną – zaledwie sześć badanych. Jest to jednak myślenie życzeniowe a zaistniały stan rzeczy wynika z zasad biologii. Analiza badanych cech antropometrycznych została oparta o metody znane i powszechnie używane. Tylko lekarz praktyk i pediatra jest w stanie sobie uzmysłowić ilość problemów związanych z przeprowadzeniem takich badań. Jestem pełen podziwu dla doktorantki. Podział na grupy wiekowe dla analizowanych poszczególnych cech wydaje się aż za bardzo szczegółowy. Trzeba jednak pamiętać, że analizowane procesy wzrostowe i rozwojowe nie zachodzą w sposób jednostajny. Tak rozbudowany podział analizowanych grup wiekowych pacjentów z SRS dostarczył niewątpliwie dodatkowych danych. Musimy pamiętać, że zaplanowana i przeprowadzona analiza danych antropometrycznych nie było dokonana przez lekarza i może to właśnie podejście do najbardziej istotnego problemu wynikającego z choroby, stanowi o całkiem nowym spojrzeniu na problem.

Analiza statystyczna została przeprowadzona fachowo, w oparciu o prawidłowo dobrane metody, co umożliwiło wysnucie wniosków z tak dużego, analizowanego materiału.

Wyniki zostały przedstawione w postaci tabel i wykresów. Tylko takie przedstawienie olbrzymiego i trudnego do porównania materiału umożliwiło ich poznanie i zrozumienie. Doskonałym pomysłem i koniecznością było wprowadzenie kolorowych znaczników do wykresów. Nadało to przejrzystości

analizowanym zależnościom. Dobre zaplanowanie badań i analizowanych porównań stanowi o wartości pracy. Konsekwencja w planowaniu i wykonaniu spowodowała, że tak skomplikowane zależności stały się bardzo czytelne. Bardzo ważną zaletą tych badań jest takie dobranie analizowanych cech i zależności, które mają znaczenie w praktyce klinicznej, co może przełożyć się na dobro pacjentów z tym zespołem. Czytając pracę doktorską Pani mgr Anny Świąder-Leśniak, podziwiając celność i precyzję dobierania analizowanych parametrów, mogę wyrazić jedynie żal, że nie jest ona lekarzem wykorzystującym swoje odkrycia w praktyce klinicznej dla dobra pacjentów.

Dyskusja została napisana w oparciu o doskonałą znajomość przedmiotu. Dyskutowanie własnych wyników jest przeprowadzone bardzo krytycznie, w odniesieniu do aktualnych danych z piśmiennictwa światowego. O dojrzałości naukowej i samodzielności świadczy przebijająca z dyskusji umiejętność weryfikowania własnych wyników nie tylko w oparciu o dane literaturowe ale także o własne wynikające z doświadczenia zawodowego przemyślenia. Zawarta w rozdziale krytyczna myśl na temat przestrzegania kryteriów rozpoznania SRS w oparciu o skalę NH-CSS, której ścisłe przestrzeganie może powodować opóźnienie postawienia rozpoznania stanowi „perełkę” wśród przemyśleń doktorantki, świadcząca o jej zacięciu klinicznym i dostrzeganiu człowieka z suchych wyników. Jeszcze raz żałuję, że Pani magister nie pracuje jako lekarz. Doskonale potwierdza to odważna sugestia aby pomijać ocenę niektórych cech przy stawianiu rozpoznania u młodszych dzieci.

Na zakończenie dyskusji a przed oceną wniosków, muszę jednoznacznie podkreślić, że jest to pierwsze, jedyne na świecie, tak precyzyjne opracowanie antropometryczne dotyczące pacjentów z zespołem Silvera i Russella. Uważam, że po umiejętnym opublikowaniu w bardzo dobrym czasopiśmie naukowym, ma dużą szansę aby stać się kanonem wiedzy dotyczącej osób z SRS i użytecznym standardem w praktyce klinicznej.

W podsumowaniu dyskusji, na uwagę zasługuje przedstawienie mocnych stron pracy i jej ograniczeń. Zwłaszcza zdanie sobie sprawy z ograniczeń wykonanych badań, świadczy najlepiej o dużej dojrzałości naukowej, umiejętności rozwiązywania problemów naukowych oraz zdolności nabierania dystansu do własnej pracy i jej wyników. To jest chyba największa umiejętność przyszłego naukowca.

Wnioski są prawidłowo wysnute z przeprowadzonych badań. Stanowią one precyzyjną odpowiedź na postawione cele i hipotezy. Wydaje się, że ilość podawanej informacji jest zbyt duża, o czy może świadczyć liczba wniosków. Jest to do pewnego stopnia zrozumiałe wobec zajmowania się tak złożonym i ścisłym problemem. Może warto jednak pomyśleć nad większym uogólnieniem i połączeniem niektórych wniosków wynikającym z przeprowadzonych badań.

Podsumowując, uważam że mgr. Anna Świąder-Leśniak w swojej rozprawie doktorskiej wykazała się rozległą wiedzę naukową. Poczynione obserwacje i wnioski są bardzo ważne z punktu widzenia naukowego i praktycznego. Doktorantka udowodniła, że potrafi w sposób zaplanowany i logiczny przeprowadzić rozważanie naukowe i wysnuć na podstawie prowadzonych badań prawidłowe wnioski. Umiejętnie korzystała z piśmiennictwa. Wszystko to świadczy o dużym doświadczeniu, dojrzałości zawodowej oraz o ugruntowanej wiedzy.

Praca doktorska mgr Anny Świąder-Leśniak pt.: „Ocena rozwoju fizycznego i składu ciała polskich pacjentów z zespołem Silvera i Russella z uwzględnieniem zróżnicowanego podłoża (epi)genetycznego” spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane przy ubieganiu się o stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie Pani mgr Anny Świąder-Leśniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na duży wkład naukowy i praktyczno-kliniczny stanowiący o znaczącym postępie wiedzy nad chorymi z zespołem Silvera i Russella zgłaszam wniosek o przyznanie wyróżnienia.

Poznań, dn. 25.08.2021. r.

Prof. dr hab. med. Andrzej Kędzia

