



Olga Haus

Recenzja rozprawy doktorskiej
pani mgr Anny Świąder-Leśniak,
pt. „Ocena rozwoju fizycznego i składu ciała polskich pacjentów
z zespołem Silvera i Russella z uwzględnieniem zróżnicowanego
podłoża (epi)genetycznego”

Zespół Silvera i Russella (SRS) należy do zespołów genetycznych, w których powstawaniu zasadniczą rolę odgrywają zaburzenia epigenetyczne, niezależnie od ich charakteru. W przypadku SRS zaburzeniami o udowodnionym związku etiologicznym z SRS i o stosunkowo wysokiej częstości są: hipometylacja (utrata metylacji=loss of methylation, LOM) regionu *H19/IGF2:IG-DMR11p15.5* (11p15 LOM) na chromosomie ojcowskim, odpowiedzialna za ok. 30-60% przypadków SRS, i matczyzna disomia uniparentalna chromosomu 7 – upd(7)mat, odpowiedzialna za 5-10% przypadków. U 30 do 65% (średnio u 40%) pacjentów o fenotypie SRS nie udaje się przy pomocy aktualnych metod badań molekularnych określić zmiany genetycznej leżącej u podłoża tego zespołu. Z pomocą może wówczas przyjść dobrze przeprowadzona analiza kliniczna. Do głównych, utrzymujących się przez dłuższy czas cech fenotypowych SRS należy znaczne zahamowanie wzrostu i wagi oraz asymetria ciała. Są to cechy mierzalne, które określić można metodami antropometrycznymi, ustalając antropometryczny wzorzec SRS, pomocny w klinicznym diagnozowaniu tych przypadków, w których diagnostyka genetyczna jest bezsilna.

Prowadzona na przestrzeni lat i opisana w rozprawie doktorskiej mgr Świąder-Leśniak charakterystyka antropometryczna pacjentów z genetycznie udokumentowanym SRS pozwoliła na porównanie wzorca antropometrycznego dzieci z SRS z wzorcem antropometrycznym kontrolnej grupy dzieci z małą masą urodzeniową lub małą długością ciała (SGA=small for gestational age) spowodowanych innymi czynnikami etiologicznymi. Podjęcie się takiej przekrojowej analizy było ambitnym celem, który w 100% został osiągnięty.

Rozprawa doktorska pani mgr Anny Świąder-Leśniak jest napisana w sposób zwięzły, dobrą polszczyzną, z unikaniem kalek językowych (z wyjątkiem, bardzo rzadko „wydaje się być”) i profesjonalnego żargonu. Rozprawa ma typowy układ, właściwe proporcje, dużą liczbę właściwie cytowanych i opisanych pozycji literatury, odpowiednią liczbę tabel i wykresów znakomicie ilustrujących tekst. Interesujący jest również aneks, przedstawiający ciekawe tabele i wykresy, które nie znalazły się w głównym tekście, jak i nietypowe przypadki SRS pokazujące, że w diagnostyce zespołów genetycznych rozstrzygająca jest zawsze diagnoza genetyczna, o ile jest pozytywna. Natomiast analiza fenotypowa, zwłaszcza przeprowadzana sekwencyjnie, jest bardzo potrzebna dla oceny naturalnej historii choroby i postawienia rozpoznania klinicznego, które jednak musi być wsparte pozytywnym wynikiem badania molekularnego, o ile jest to możliwe. W kontekście tego stwierdzenia cenne jest, że w swojej pracy Doktorantka ograniczyła się do analizy tylko tych pacjentów z SRS, u których postawiono molekularne rozpoznanie choroby.

We wstępie rozprawy Doktorantka przedstawiła podłoże genetyczne SRS oraz cechy fenotypowe zespołu, stosowane dotychczas metody badań, zarówno genetycznych, jak i klinicznych oraz antropometrycznych.

Cele badań i hipotezy badawcze zostały bardzo dobrze sformułowane i stanowią znakomite przejście do zasadniczej części rozprawy.

Kryterium włączenia pacjentów do badań była obecność którejs z ww. zmian piętnowania u dzieci z fenotypem SRS. W sumie do badań włączono grupę 99 dzieci, co jak dotychczas stanowi największą, tak w pełni opisaną pod względem genetycznym i antropometrycznym grupę, nie tylko polskich pacjentów z SRS. Grupę kontrolną stanowiło 29 dzieci SGA z innych niż SRS przyczyn. Metody badań zostały bardzo dobrze dobrane do założonych celów i postawionych dwóch niezależnych, wzajemnie się wykluczających hipotez; zerowej, mówiącej iż rozwój fizyczny pacjentów z zespołem Silvera-Russella nie zależy od typu podłoża molekularnego, i alternatywnej, mówiącej, że od niego zależy.

Dokonując bardzo wielu szczegółowych pomiarów antropometrycznych, statycznych i w trakcie rozwoju, u dzieci z dwoma różnymi genetycznymi podtypami SRS, i – co istotne – nie leczonych jeszcze hormonem wzrostu, Doktorantka wykazała, że cechy urodzeniowe i dynamika rozwoju różnią się znacznie między dziećmi z SRS a dziećmi z grupy kontrolnej oraz między dziećmi z SRS z 11p15LOM a tymi z upd(7)mat. Stwierdziła między innymi, że masa i długość ciała były istotnie

najmniejsze u pacjentów z 11p15LOM, w porównaniu z upd(7)mat oraz z SGA, natomiast obwód głowy był istotnie najmniejszy w grupie kontrolnej. Różnica między obwodem głowy a obwodem klatki piersiowej była istotnie większa u pacjentów z obydwoma postaciami SRS. Kliniczne kryteria zespołu Silvera-Russella, opracowane przez Nethine-Harbison, istotnie częściej spełniali pacjenci z 11p15LOM, niż z upd(7)mat, cechując się częściej małą masą lub długością urodzeniową, względną makrocefalią przy urodzeniu oraz asymetrią ciała. Masa i wysokość ciała względem wieku kalendarzowego i wzrostowego były istotnie większe u pacjentów z 11p15LOM niż u pacjentów z upd(7)mat, aczkolwiek ta przewaga utrzymywała się tylko do 10-12 r.ż. Krzywe wzrastania i ostateczna wysokość ciała pacjentów z SRS były istotnie niższe niż ich zdrowych rówieśników i istotnie niższe od prognozowanej na podstawie wzrostu rodziców docelowej wysokości ciała. Obwód głowy i wskaźnik piersiowo-głowy były istotnie mniejsze u pacjentów z 11p15LOM niż u pacjentów z upd(7)mat, proporcje ciała były również inne w SRS z 11p15LOM w porównaniu z SRS z upd(7)mat, choć w odniesieniu do wieku wzrostowego wiele z tych parametrów mieściło się w zakresie normy. Niektóre parametry proporcji twarzy mieściły się w normie populacyjnej, jednak sumarycznie potwierdzono charakterystyczną dla SRS dysproporcję twarzy (twarz długa i wąska). Zawartość poszczególnych elementów składu ciała (BIA) była ogólnie u pacjentów z SRS poniżej normy. Natomiast nie stwierdzono różnic w składzie ciała w zależności od typu leżącej u podłoża SRS zmiany molekularnej.

Wyżej przedstawione, oryginalne analizy i porównania stanowią bardzo dobrą podstawę jeszcze bardziej skrupulatnej klinicznej diagnostyki zespołu Silvera-Russella, posłużyły już Autorce do utworzenia wstępnych siatek centylowych dla dzieci z SRS i mogą być wykorzystane do tworzenia algorytmu diagnostyki klinicznej tych pacjentów. Oparta na nich diagnostyka kliniczna SRS może pozwolić na kierowanie na właściwy program terapeutyczny (m.in. leczenie hormonem wzrostu) stanowiących aż 40% osób z SRS, pacjentów, u których diagnostyka molekularna nie wykazała ani obecności 11p15LOM, ani upd(7)mat.

Wyniki swoich badań, czasem zaskakujące, a czasem zgodne z wynikami innych badaczy przeanalizowała Doktorantka w rozdziale „Dyskusja”, wykazując się niezależnym, analitycznym myśleniem i dojrzałością naukową. Wypunktowane na końcu dyskusji mocne strony i ograniczenia pracy stanowią dodatkową jej wartość. Ograniczenia jedynie zakreślają ramy, w których poruszała się Autorka,

np. zmniejszanie się wraz z wiekiem liczby pacjentów nieleczonych GH, a jedynie tacy byli włączani do analizy, czy zmiany norm parametrów populacyjnych w badaniach długofalowych, jakimi były przedstawione w rozprawie badania.

Rozprawę kończy siedem dobrze sformułowanych wniosków, które nie tylko podsumowują wyniki osiągnięte w pracy, ale stanowią punkt wyjścia do dalszych badań, a jednocześnie wskazówki dla lekarzy zajmujących się pacjentami z zespołem Silvera-Russella.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska „Ocena rozwoju fizycznego i składu ciała polskich pacjentów z zespołem Silvera i Russella z uwzględnieniem zróżnicowanego podłoża (epi)genetycznego” pani mgr Anny Świąder-Leśniak przedstawia sobą wszystkie cechy oryginalnej, nowatorskiej pracy, opartej na autorskim projekcie badawczym. Praca ta w pełni zasługuje na pozytywną ocenę, a jednocześnie spełnia kryteria określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki”, w związku z czym wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu-„Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie pani mgr Świąder-Leśniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie - ze względu na bardzo interesujący i oryginalny temat pracy – oraz twórczą i pracowitą jego realizację, a także ze względu na poznawcze i aplikacyjne wartości ocenianej rozprawy doktorskiej – wnioskuję o jej wyróżnienie.

Bydgoszcz, 21.10.2021

Kierownik
Katedry Genetyki Klinicznej

prof. dr. hab. Olga Haus