

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

Gdańsk 10.05.2022

Ocena

rozprawy doktorskiej Lek. med. Mateusza Bieli przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego

Tytuł rozprawy: **Poszukiwanie nowych przyczyn chorób neurodegeneracyjnych u noworodków i dzieci za pomocą technik sekwencjonowania następnej generacji**

Obserwowany od kilkunastu lat gwałtowny postęp w zakresie zarówno cytogenetyki jak i genetyki molekularnej stworzył kolosalne możliwości szybkiego diagnozowania , a w wybranych przypadkach także leczenia chorób o podłożu genetycznym. Doktorant skupia swoje zainteresowanie na grupie schorzeń neurodegeneracyjnych ujawniających się zwłaszcza w okresie noworodkowo niemowlęcym, jak i u najmłodszej grupy dzieci. W tego typu przypadkach o niejednoznacznej symptomatologii, najczęściej gwałtownym przebiegu z progresją objawów postawienie szybkiego rozpoznania ma znaczenie podstawowe.. Zapobiega bowiem wprowadzaniu szerokiej niezwykle kosztownej diagnostyki, pozwala na podjęcie w wybranych przypadkach prób leczenia - zwykle objawowego ale niekiedy celowanego jak również uzasadnia decyzję od odstąpieniu od uporczywej terapii. Zważywszy na fakt że większość chorób z tej grupy dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny lub recesywny sprzężony z płcią możliwe jest udzielenie wiarygodnej porady genetycznej rodzicom oraz wykonanie diagnostyki prenatalnej u

ewentualnego rodzeństwa chorego dziecka. Dlatego podjęcie tematu poszukiwania nowych przyczyn chorób neurodegeneracyjnych u noworodków i dzieci za pomocą technik sekwencjonowania następnej generacji przez lek. med. Mateusza Biele uważam za istotne i w pełni uzasadnione.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o trzy artykuły zamieszczone w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym – których łączny IF wynosi 10,520 ( w punktacji MNiSW: 310). Wszystkie czasopisma pochodzą z Listy Filadelfijskiej . Prace składające się na osiągnięcie naukowe Autora stanowią spójną tematycznie całość i dotyczą diagnostyki molekularnej w korelacji z fenotypem wybranych jednostek chorobowych z grupy schorzeń neurodegeneracyjnych . W dwóch z nich, zawierających opisy przypadków wraz z przeprowadzonym przeglądem publikacji dotychczasowych dostępnych opisów klinicznych innych przypadków z podobnym genotypem Doktorant jest pierwszym autorem, w podstawowej publikacji, podsumowującej dane grupy pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii noworodkowej jest drugim, równorzędnym autorem

Trudno jest polemizować z publikacjami recenzowanymi tym niemniej na podkreślenie zasługuje w pracach których Doktorant jest pierwszym autorem klarowność zamieszczonych opisów klinicznych, właściwie przeprowadzona dyskusja i ostrożne wnioski.

Współpraca z klinicystami oraz współpracownikami z zakresu nauk podstawowych jak również gromadzenia danych wielośrodkowych jest niezwykle cenne i uzasadnia zespołowość przedstawionych prac. Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w

przedstawionym do recenzji zestawie i określili swój udział w ich powstaniu. Zatem udział Doktoranta w ich powstawaniu jest niekwestionowany.

Przedstawione tezy pracy doktorskiej wraz z wstępem, omówieniem istotnych zagadnień zawartych w publikacjach, dyskusją i podsumowaniem nie budzi zastrzeżeń merytorycznych. Powyższe zagadnienia są przedstawione w sposób jasny i logiczny. Cele pracy zostały sformułowane jasno i zrealizowane w trakcie prowadzenia badań. Być może w celach w punkcie 1 ująłabym dodatkowo fakt potwierdzenia znanego i opisanego wcześniej w piśmiennictwie rozpoznania genetycznego, ale z bardzo wczesnie ujawniającą się symptomatologią, często odmienną od obserwowanej przez innych autorów w miarę rozwoju chorego dziecka. Za ważne uważam opracowanie algorytmu postępowania diagnostycznego u noworodków i niemowląt z ciężkimi i szybko postępującymi zaburzeniami neurodegeneracyjnymi w Oddziałach Intensywnej Terapii z zastosowaniem badania rapid-WES. Przedstawiony wykaz publikacji w oparciu o który prowadzone były badania jest uzasadniony i zawiera najnowsze publikacje z interesującego Doktoranta zakresu.

Jestem pediatrą i genetykiem klinicznym, posiadam specjalizację z pediatrii metabolicznej oraz od około 25 lat prowadzę oddział Patologii Wieków Niemowlęcego hospitalizującego niemowlęta o niejasnych, często wielonarządowych objawach klinicznych oraz o wybitnie progresywnym charakterze mimo stosowanej, zwykle niestety jedynie objawowej terapii. Równocześnie podobną wielobjawowość obserwuje się u dzieci starszych, co sprawia że często rozpoznanie choroby neurodegeneracyjnej stawiane są z dużym opóźnieniem. Wielokrotnie nawet dla doświadczonego klinicysty rozpoznanie genetyczne może

stanowić zaskoczenie. Każdy z nas lekarzy pracujący z pacjentem z tą grupą schorzeń ma świadomość niezwykłego zróżnicowania objawów klinicznych także w obrębie tej samej jednostki, a nawet w obrębie konkretnej potwierdzonej mutacji, co znakomicie podkreśla Autor zarówno w swoich publikacjach jak i załączonym ich omówieniu. Mam także świadomość mnogości niezdiagnozowanych właściwie a pozostających w naszej pamięci pacjentów, których materiał genetyczny niestety nie zachował się. Dlatego przedstawione przez Doktoranta prace oceniam niezwykle wysoko.

Szybko wykonane badanie genetyczne, uwzględniające zastosowanie technik sekwencjonowania następnej generacji badań dla tej grupy schorzeń uważam za kluczowe. Jako środowisko genetyków klinicznych od lat postulujemy o finansowanie nowych technik diagnostycznych, w tym sekwencjonowania następnej generacji. Mamy nadzieję że Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich przyniesie przełom w tym zakresie. Przedstawione przez Doktoranta prace należy rozpatrywać jeszcze w kilku innych aspektach. Po pierwsze zwraca uwagę niezwykła skuteczność postawionych rozpoznań przy właściwie prowadzonej selekcji pacjentów. Wśród zakwalifikowanej jako grupa badawcza pacjentów zwraca uwagę ich znaczna śmiertelność jak również fakt niespotykanie w polskich warunkach szybko postawionej precyzyjnej diagnozy, co w sposób bezprecedensowy uzasadnia stosowanie powyższej metody badawczej. Ten aspekt znakomicie udało się nie tylko w macierzystym województwie, ale dzięki informacji a potem zaangażowaniu wielu lekarzy genetyków i neonatologów z całej Polski osiągnęło sukces diagnostyczny. Za również bardzo istotny uważam zestaw załączonych wyników badań genetycznych, w których co prawda znaleziono mutacje w konkretnych genach, ale ich rola a tym samym ustalenie korelacji genotyp - fenotyp jest na obecnym etapie wiedzy

trudne. Jestem jednak jak najbardziej za zamieszczaniem tego typu doniesień, ponieważ często staje się to podstawą do rozpoznania nowych zespołów genetycznych, co świetnie w swojej dysertacji podkreślił Doktorant.

Liczę że Doktorant będzie nadal uczestniczył 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 .

Z przyjemnością zaznaczam także że Pan lek med. Mateusz Biela jest młodym ale niezwykle aktywnym naukowo lekarzem o czym świadczy współautorstwo wielu publikacji , zamieszczanych w renomowanych czasopismach medycznych oraz aktywny udział w konferencjach i sympozjach naukowych

Podkreślić należy że powyższe publikacje powstały ramach projektu naukowego pt.: "Searching for new causes of severe progressing neurometabolic diseases in newborns and infants hospitalized in intensive care units by application of rapid whole exome sequencing" finansowanego ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w Programie "Regionalna Inicjatywa Doskonałości"

Po zapoznaniu się z rozprawą stwierdzam, że przedstawiona przez lek med. rozprawa doktorska **Poszukiwanie nowych przyczyn chorób neurodegeneracyjnych u noworodków i dzieci za pomocą technik sekwencjonowania następnej generacji** 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 naukowych i tytule naukowym w zakresie (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn.zm. ) i dlatego wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek med. Mateusza Bieli do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje także o przyznanie wyróżnienia.

Dr hab.n.med Jolanta Wierzba

Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego


Gdański Uniwersytet Medyczny

Wykaz publikacji stanowiących postawę rozprawy doktorskiej

1. Rapid whole-exome sequencing as a diagnostic tool in a neonatal/pediatric intensive care unit. Robert Śmigiel \*, Mateusz Biela \*, Krzysztof Szmyd, Michał Błoch, Elżbieta Szmid, Paweł Skiba, Anna Walczak, Piotr Gasperowicz, Joanna Kosińska, Małgorzata Rydzanicz, Piotr Stawiński, Anna Biernacka, Marzena Zielińska, Waldemar Gołębiowski, Agnieszka Jalowska, Grażyna Ohia, Bożena Głowska, Wojciech Walas, Barbara KrólakOlejnik, Paweł Krajewski, Jolanta Sykut-Cegielska, Maria M. Sąsiadek, Rafał Płoski. J.Clin.Med. 2020 Vol.9 no.7 art.2220 [13 s.], DOI: 10.3390/jcm9072220

2. Variants of ATP1A3 in residue 756 cause a separate phenotype of relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia (RECA) - report of two cases and literature review. Mateusz Biela\*, Małgorzata Rydzanicz\*, Krystyna Szymańska, Karolina PieniawskaŚmiech, Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska, Joanna Chruszcz, Lucyna Benben, Małgorzata Kuzior-Pławiak, Paweł Szyld, Aleksandra Jakubiak, Leszek Szenborn, Rafał Płoski, Robert Śmigiel. Mol.Genet.Genomic Med. 2021 Vol.9 no.9 art.e1772 [9 s.], DOI: 10.1002/mgg3.1772

3. Further delineation of developmental delay with gastrointestinal, cardiovascular, genitourinary, and skeletal abnormalities caused by ZNF699 gene mutation. Mateusz Biela, Małgorzata Rydzanicz, Agnieszka Jankowska, Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz, Anna Rozensztrauch, Rafał Płoski, Robert Śmigiel. Genes 2022 Vol.13 no.2 art.168 [6 s.], ryc., bibliogr. 7poz., summ. DOI: 10.3390/genes13020168.

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