

wpl. dnia 26-08-2024

L. dz. RN-BM/

MZA



Gdańsk 21.08.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Betdzińska
Klinika Neurologii Rozwojowej
Katedra Neurologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

**Recenzja pracy doktorskiej lek. mgr inż. Aleksandry Rubin-Starczewskiej pt.
„Ocena zmian w mózgowiu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni za
pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego”**

Autorka podjęła się opracowania niezwykle interesującego i ważnego tematu jakim jest zastosowanie technik rezonansu magnetycznego w ocenie zmian w mózgowiu u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA).

SMA jest nerwowo-mięśniową chorobą uwarunkowaną genetycznie spowodowaną uszkodzeniem genu *SMN1* (ang. *survival motor neuron*). Choroba charakteryzuje się postępującą utratą neuronów ruchowych prowadzącą do osłabienia mięśni i w konsekwencji niepełnosprawności fizycznej oraz niewydolności oddechowej. Spektrum nasilenia objawów jest szerokie, a czynnikiem wpływającym na ciężkość choroby jest liczba kopii genu *SMN2* kompensującego brak genu *SMN1*. Im wyższa liczba kopii genu *SMN2*, tym późniejszy początek choroby i łagodniejszy jej przebieg. Wszystkie postaci SMA to choroby degeneracyjne związane z postępującą niepełnosprawnością ruchową.

Warto podkreślić, że Doktorantka zaplanowała badania wielokierunkowo charakteryzując z dużą dokładnością metody rezonansu magnetycznego:

morfometrię opartą na woksela (VBM), morfometrię powierzchniową (SBM) porównując ich komplementarność.

Celami pracy były weryfikacja postawionej tezy poprzez identyfikację zmian wolumetrycznych w mózgu pacjentów z SMA, dokładne zdefiniowanie obszarów mózgu podatnych na zmiany w przebiegu SMA, analiza korelacji między ilościowymi parametrami badania wolumetrycznego a klinicznym obrazem choroby oraz wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z SMA, ocena zastosowania wolumetrii jako potencjalnego narzędzia do diagnostyki, monitorowania skuteczności terapii oraz prognozowania przebiegu klinicznego SMA.

Pomimo interdyscyplinarnych badań oraz wielu osiągnięć naukowych związanych ze zrozumieniem funkcji białka SMN i patogenezy SMA, choroba ta wciąż nie jest do końca poznana. Stale weryfikowane są dotychczasowe odkrycia, a potrzeba dalszych badań jest oczywista, szczególnie w świetle przełomowych osiągnięć terapeutycznych ostatniej dekady.

W oparciu o liczne badania przeprowadzone w grupach chorych z SMA i na modelach zwierzęcych wykazano wielokierunkowe działanie białka SMN i uznano SMA za chorobę wielonarządową. W większości komórek i tkanek poza układem nerwowym, poziom białka SMN obniżony do wartości poniżej 20% standardowego poziomu referencyjnego ma bezpośredni wpływ na szlaki metaboliczne, które są specyficzne dla danej komórki lub tkanki. Osłabienie i zanik mięśni szkieletowych w SMA wynikają przede wszystkim z zaburzeń ich unerwienia przez motoneurony. Jednakże najnowsze badania wskazują, że niski poziom białka SMN prowadzi również do bezpośredniego ciężkiego uszkodzenia włókien mięśniowych oraz złącza nerwowo-mięśniowego. Wynika z tego, że SMA nie ogranicza się jedynie do zaburzeń neuronów ruchowych i mięśni szkieletowych ale jest chorobą wielonarządową, wpływając również na serce, nerki, wątrobę, trzustkę, śledzionę, kości, tkankę łączną oraz układ odpornościowy.

W ramach pracy doktorskiej Doktorantka przeprowadziła systematyczny przegląd literatury dotyczącej badań mózgu pacjentów z SMA, obejmujący analizę wyników uzyskanych za pomocą metod histopatologicznych oraz obrazowych, takich jak tomografia komputerowa i badanie rezonansem magnetycznym.

Grupa badana składała się z 27 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Wszyscy uczestnicy mieli genetycznie potwierdzone SM. U większości pacjentów na podstawie wieku

pojawienia się pierwszych objawów i najwyższego poziomu osiągniętej funkcji motorycznej zdiagnozowano SMA typu 3. Do badań włączono też grupę kontrolną, którą stanowiło 27 zdrowych ochotników, w tym 15 kobiet i 12 mężczyzn.

Praca charakteryzuje się starannie zorganizowaną strukturą, co obejmuje 9 rozdziałów, 14 tabel i 12 rycin oraz 122 pozycje piśmiennictwa. Szczególną uwagę zwrócono na czytelność i precyzję tabel i rycin. Rozdziały i podrozdziały tworzą spójny i logiczny obraz badanego problemu, co ułatwia zrozumienie przeprowadzonych badań i wynikających z nich wniosków. Wyniki są jasno przedstawione, co ułatwia zrozumienie złożonych zależności między parametrami radiologicznymi a zmiennymi zależnymi od SMA.

Konsekwencje kliniczne i praktyczne implikacje:

Autorka uzyskała wyniki potwierdzające obserwacje charakterystycznych zmian strukturalnych mózgowia u pacjentów z SMA w porównaniu z populacją osób zdrowych..

Jest to druga praca radiologiczna, która potwierdza zmiany we wzgórzu, ale pierwsza wykazująca te zmiany za pomocą wolumetrii, zwłaszcza w dominującej półkuli mózgowej. Badanie dostarcza dowodów na obecność zmian przyżyciowych we wzgórzu u pacjentów z SMA, otwierając nowe perspektywy w rozumieniu zmian degeneracyjnych w przebiegu tej rzadkiej choroby. Zmiany w OUN u pacjentów z SMA mają złożony charakter. Zarówno poziom ekspresji genu SMN, lokalne obniżenie stężenia białka SMN, również stres oksydacyjny oraz zaburzenia fosforylacji neurofilamentów, mogą odgrywać rolę w patogenezie tych zmian. Wyniki pokazują, że wolumetria jest metodą czułą na zmiany strukturalne w OUN u pacjentów z SMA, co wskazuje na jej potencjalne zastosowanie w monitorowaniu skuteczności terapii, co w obliczu poszukiwania biomarkerów skuteczności leczenia SMA wydaje się być niezwykle istotnym czynnikiem.

Jest to, tak jak podaje sama autorka, pierwsza publikacja prezentująca wyniki morfometrycznej analizy mózgu u pacjentów z SMA z wykorzystaniem metody SBM. Badania wolumetryczne mózgu metodami VBM i SBM potwierdziły hipotezę, że u pacjentów z SMA występują istotne zmiany strukturalne w mózgu w porównaniu do

populacji osób zdrowych. Co oznacza, że wolumetria MR jest wyjątkowo czołą metodą w wykrywaniu zmian strukturalnych mózgowie u pacjentów z SMA

Potwierdza to jej wartość jako użytecznego narzędzia w monitorowaniu postępu choroby oraz ocenie efektów leczenia. Konieczna jest kontynuacja tych pionierskich badań tak aby móc skorelować parametry radiologiczne z klinicznymi w celu ewentualnej weryfikacji potencjalnych biomarkerów.

Autorka porównuje swoje wyniki z literaturą przedmiotu, co świadczy o dogłębnej znajomości tematu i umiejętności krytycznej oceny własnych badań.

Praca otwiera drogę do dalszych badań na temat wartości zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego jako potencjalnych biomarkerów skuteczności leczenia SMA.

Praca doktorska lek mgr inż. Aleksandry Rubin-Starczewskiej wykazuje wysoki poziom naukowy, dostarcza istotnych wniosków dla praktyki medycznej i zachęca do dalszego badania omawianego problemu, co potwierdza jej wartość poznawczą i aplikacyjną.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na użycie sformułowania proksymalny rdzeniowy zaniki mięśni we wstępie pracy – to sformułowanie jest niefortunne. Sugerowałabym również poszerzenie piśmiennictwa o cytowania polskich autorów szczególnie prac dotyczących rdzeniowego zaniku miesni publikowanych przez zespół prof. Anny Kostery-Pruszczyk. Te drobne uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wartości pracy.

Wniosek końcowy

W opiniowanej rozprawie doktorskiej wykazała się szeroką wiedzą i znajomością problemu. W prezentowanej pracy wiedzę tę w sposób twórczy rozwinęła uzyskując wyniki ważne zarówno z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia. Wykazała się również umiejętnością organizowania i samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Poziom naukowy przedstawionej pracy jest bardzo wysoki. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj Dz. U. 2018 poz. 1668) i dlatego stawiam

wniosek o dopuszczenie pracy lek mgr inż. Aleksandry Rubin-Starczewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na nowatorski charakter oraz wymienione powyżej wartości naukowe i praktyczne prezentowanej pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.



Handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Mazurkiewicz-Beldzińska'.

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska