

Wrocław, 3.10.2024r.

Dr hab.nauk med.Krzysztof Wronecki

Prof. Collegium Witelona w Legnicy

***RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ  
MGR MAGDALENY KŁANIEWSKIEJ  
POD TYTUŁEM: „ANALIZA KLINICZNA I GENOTYPOWA  
DZIECI Z WRODZONYM ZAROŚNIĘCIEM PRZEŁYKU  
URODZONYCH W LATACH 2000-2020”***

Wrodzone zarośnięcie przełyku jest rzadką wadą wrodzoną i wymaga zaraz po urodzeniu chirurgicznej korekcji. Każdy atlas techniki chirurgicznej rozpoczyna się od przedstawienia techniki chirurgicznej leczenia tej wady. Obecnie techniką z wyboru jest torakoskopowe zespolenie przełyku. Warto wspomnieć o zasługach środowiska wrocławskiego w chirurgii zarośniętego przełyku. Pierwsze dziecko w Polsce, które przeżyło operację zarośniętego przełyku, zoperowane zostało w roku 1957 przez ówczesnego kierownika Kliniki Chirurgii Dziecięcej we Wrocławiu prof. Adama Michejdę, a pierwsze dziecko zoperowane torakoskopowo w Polsce zostało w roku 2005 przez prof. Dariusza Patkowskiego. Od tej pory ośrodek wrocławski stał się w pewnym sensie ośrodkiem referencyjnym dla tego typu operacji, a prof. Patkowski jest uznanym autorytetem w tego typu zabiegach i wykonuje je na całym świecie. W roku 2023 został laureatem nagrody Wrocławia za swoje osiągnięcia w tej dziedzinie. We współpracy z prof. Robertem Śmigłem, który zajmuje się teoretyczną stroną problemu tworzą uznany team zajmujący się kompleksowo problemem zarośnięcia przełyku. Wyrazem ich zainteresowań jest także praca doktorska mgr Magdaleny Kłaniewskiej.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska to oprawiony maszynopis liczący 117 stron. Posiada ona układ typowy dla prac doktorskich. W obszernym wstępie doktorantka omawia wszechstronnie problem zarośnięcia przełyku, łącznie z historią leczenia tej wady, diagnostyką prenatalną i zespołami genetycznymi, gdzie składową jest zarośnięcie przełyku i występowanie wielowodzia. Bardzo dobrym pomysłem jest umieszczenie na początku pracy wykazu skrótów co ułatwia percepcją pracy. Celem pracy jest analiza danych klinicznych i fenotypowych pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku.

Analiza kliniczna jest bardzo cenna, gdyż obejmuje pokaźny materiał 287 przypadków, co biorąc pod uwagę częstość występowania wady 1 na ok 4 tys. porodów obejmuje 1.148 000 noworodków. Stanowi to prawie jedną czwartą urodzonych w tym okresie w Polsce dzieci. Stąd uzyskane wyniki mają dużą wymowę statystyczną. Analiza materiału klinicznego wykazała znaną już uprzednio prawidłowość, że wiek urodzeniowy, masa urodzeniowa oraz obecność wad układu sercowo-naczyniowego ma istotne statystycznie dla przeżywalności pacjentów z wrodzonym zarośnięciem przełyku.

Najistotniejszym osiągnięciem doktorantki było wyłonienie spośród analizowanej grupy pacjentów z asocjacją VATER, gdzie jedną ze składowych współistniejących wad wrodzonych jest zarośnięcie przełyku. Zebrano materiał do badań genetycznych. Do badania zakwalifikowano 8 rodzin(dziecko i oboje rodziców). Przeprowadzono badania WES (Whole-Exome Sequencing), które jest badaniem ukierunkowanym na poznanie części kodującej ludzkiego genomu zwanej eksomem. W genomie ludzkim znajduje się około 22 tys. genów, które składają się łącznie ze 180 tys. eksomów. Sekwencjonowanie eksomowe poszerzono o analizę pełnego genomu mitochondrialnego oraz panelu znanych patogennych wariantów zlokalizowanych poza eksomem. Wytypowano warianty w 114 genach i poddano analizie 6627 wariantów. Warianty rozważane jako potencjalnie sprawcze poddawano badaniu rodzinnemu w celu analizy segregacji zidentyfikowanej zmiany z fenotypem pacjenta. Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu Statistica 13.1. Ustalenie różnic między grupami dokonano za pomocą testu chi-kwadrat. Wszystkie badane zmienne typu ilościowego sprawdzono testem Shapiro-Wilka dla ustalenie typu rozkładu. Warto podkreślić, że doktorantka posiada przygotowanie do tego typu analizy, gdyż w dorobku



naukowym posiada kilka prac z tej dziedziny. Celem podjęcia próby korelacji genotypowo-fenotypowej pacjentów z asocjacją VATER przebadano dzieci i rodziców z tej grupy i doktorantka wykazała, że najczęściej wykryto gen GLI2 oraz gen MYCN, a także gen MUC4. Autorka wymienia również kilka innych genów potencjalnie mogących być odpowiedzialnymi za zarośnięcie przełyku, ale są to tylko przypuszczenia. Wszystkie badania genowe są bardzo dokładnie udokumentowane i opisane w załączonych tabelach, co świadczy o dużej wiedzy autorki w tej dziedzinie. Wyniki badań mimo ich ogromu przedstawione są na czytelnych tabelach, co pozwala na prawidłową percepcję pracy. Dyskusja poprowadzona jest w sposób dojrzały, autorka odwołuje się do najnowszych doniesień ze światowego piśmiennictwa, a jej wnioski są zbieżne z innymi doniesieniami. Mimo dokładnych badań genetycznych, doktorantka nie znalazła genu odpowiedzialnego za występowanie zarośnięcia przełyku, choć postawiła istotną sugestię odnośnie genu MUC4. Prace wymagają jednak dalszych badań. Wnioski postawione na końcu pracy odpowiadają na cel pracy, który autorka postawiła na jej początku. Wyniki przeprowadzonych badań oraz analiza danych literaturowych potwierdzają założenie, że etiologia zarośnięcia przełyku jest połączeniem współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych, a jej patogenezę ma charakter wieloczynnikowy.

Praca posiada 53 tabele i 12 wykresów, które bardzo dokładnie ilustrują badania przeprowadzone przez doktorantkę i pozwalają nadażyć za tokiem jej rozumowania. W pracy wykorzystano 143 pozycje przede wszystkim współczesnego angielskojęzycznego piśmiennictwa, na podkreślenie zasługuje kilka pozycji z wrocławskiego ośrodka,

z którego autorka pochodzi. Mimo skomplikowanej materii praca napisana jest zrozumiałym i dobrym językiem polskim.

Reasumując stwierdzam, że praca doktorska mgr Magdaleny Kłaniewskiej pod tytułem „Analiza kliniczna i genotypowa dzieci z wrodzonym zarośnięciem przełyku urodzonych w latach 2000-2024 roku” jest cennym wkładem w problem zarośniętego przełyku u dzieci i oceniam ją bardzo wysoko. Spełnia ona warunki określone w art.187 u.p.s.w.n (Dz.U.2018 poz.1668 ze zm.) i może być dopuszczona do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Stawiam wniosek o wyróżnienie pracy.

Dr hab.nauk.med.Krzysztof Wronecki

  
Prof. Collegium Witelona w Legnicy