

Prof. dr hab. n.med. Jolanta Wierzba

Gdańsk 9.09.2024

Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk Dębinki 7 80-592

58-3492875

Email:kwierz@gumed.edu.pl

Ocena

rozprawy doktorskiej pani mgr Eweliny Wolańskiej **Analiza genotypu i fenotypu dzieci z zespołem CHARGE oraz ocena jakości życia ich rodzin** przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich

Spośród chorób rzadkich z którymi styka się genetyk kliniczny niemały procent stanowią te w których dominuje fenotyp określany jako wielonarządowy, a wynikający z genetycznie uwarunkowanych zaburzeń budowy i funkcji licznych narządów pochodzących z różnych tkanek. Do takich należy fenotyp pacjentów z zespołem CHARGE - fascynujący z powodu swojej dość jednorodnej etiologii genetycznej i znacznego zróżnicowania klinicznego. Pacjentów z tego rodzaju fenotypem obserwujemy zwykle przez wiele lat, zwłaszcza w okresie ich intensywnego wzrastania, czyli w okresie noworodkowo- niemowlęcym, kiedy ujawnia się większość istotnych dla dalszego życia i rozwoju nieprawidłowości. Jesteśmy świadkami ewolucji objawów oraz pojawiania się objawów nowych a wynikających z zasadniczego rozpoznania. Przy braku możliwości leczenia przyczynowego daje nam to niestety niepowtarzalną okazję śledzenia naturalnego przebiegu zespołu. Jak dotąd prognozowanie przebiegu zespołu CHARGE opierało się głównie na doświadczeniu lekarzy oraz pozycjach z piśmiennictwa. Ostatnie lata przyniosły co prawda możliwość



wykonywania badań molekularnych, ale interpretacja wyników nie daje niestety okazji do ustalania korelacji genotyp – fenotyp, co znakomicie udowadnia powyższa praca doktorska.

Przedstawiona do oceny praca jest rzetelnym, opartym na wnikliwej analizie opracowaniem klinicznym grupy pacjentów z zespołem CHARGE z potwierdzonym molekularnie podłożem obserwowanych patologii. Zawiera również niezwykle cenny materiał dotyczący adaptacji rodziny do życia z przewlekle chorym dzieckiem w wielu aspektach. Zarówno zatem wybór tematu jak i sposób jego przedstawienia uważam za zasadny.

Praca liczy 89 stron, podzielona jest na 10 rozdziałów, których struktura odpowiada ogólnie przyjętemu wzorcowi pisania prac naukowych o charakterze badawczym. Zawiera 50 tabel oraz 6 wykresów. Piśmiennictwo obejmuje 81 pozycji, głównie anglojęzycznych, ułożonych alfabetycznie, w większości pochodzących z ostatnich dziesięciu lat. Piśmiennictwo odpowiada podjętej tematyce.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka posiada już dorobek naukowy którego wskaźnik oddziaływania ( IF) jest wysoki i wynosi 22,581.

Zarówno wstęp jak i przeprowadzona następnie dyskusja świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki i dowodzi znajomości podjętej tematyki. Wstęp w sposób przystępny zaznajamia z podstawowymi informacjami dotyczącymi wad rozwojowych. Następnie Doktorantka przedstawia dane dotyczące etiologii, fenotypu oraz różnicowania zespołu CHARGE. Przedstawia także podstawy wielodyscyplinarnej opieki nad pacjentem z powyższą jednostką chorobową oraz jego rodziny. Powyższe zestawienie może być pomocne w opracowaniu skutecznego modelu postępowania uwzględniającego nie tylko aspekty

medyczne, ale także rehabilitacyjne i edukacyjne. Bowiem w tej jednostce rola fizjoterapeutów i logopedów jest nie do przecenienia, i to przewija się słusznie w całej pracy.

Cel pracy jest wyrażony w sposób zrozumiały i uzasadnia podjęcie badań.

Doktorantka omówiła niezwykle dokładnie opis zastosowanych metod badawczych, jak również analizy uzyskanych danych zgodnie z najnowszymi kryteriami zawartymi w piśmiennictwie. Dla choroby rzadkiej 29 zebranych pacjentów to liczba absolutnie wystarczająca i miarodajna do podjęcia wniosków. Jest bowiem powszechnie zrozumiałe że liczba pacjentów w poszczególnych badanych grupach z zaburzeniami genetycznymi jest zwykle niewielka, ale taka jest istota badań prowadzonych dla rzadkich zespołów genetycznych. Każde bowiem doniesienie kliniczne dotyczące wąskiej grupy pacjentów z chorobą rzadką (definiowaną zgodnie ze standardami jako występującą rzadziej niż 1:2000) jest cennym uzupełnieniem wiedzy.

Niewątpliwie największą zaletą ocenianej pracy jest przedstawienie oceny fenotypowej w największej znanej mi dotąd polskiej grupie pacjentów. Autorka podjęła próby ustalenia korelacji genotyp- fenotyp u pacjentów z wykrytymi mutacjami i podobnie jak pozostali badacze nie uzyskała w tym względzie istotnych korelacji. Powikłany przebieg okresu noworodkowego stwierdzono u prawie 60% dzieci, ale oznacza to także że stan 40% z nich oceniono jako zadowalający. Zwraca także uwagę jak istotne w sposobie odbierania chorego dziecka są zmiany w aparacie oka. Na ten aspekt zwraca uwagę stosunkowo niewielu specjalistów a jak wynika z powyższej dysertacji to zagadnienie ma istotne znaczenie. Coloboma obecna była u wszystkich pacjentów i stanowi modelowy wskaźnik diagnostyczny. Typowe dla pacjentów z Zespołem są wg badań



Doktorantki problemy z karmieniem, w tym powszechnie występująca dysfagia co wynika z zestawu wad stwierdzanych u pacjentów. Tendencja do występowania infekcji nie wynika z zaburzeń immunologicznych, a raczej ponownie z zaburzeń anatomicznych. Obserwowana niskorosłość nie wynika także z niedoboru hormonu wzrostu, a raczej z całości obrazu klinicznego, co słusznie podkreśla Autorka. W przeprowadzonych badaniach ten niedobór sięga prawie 80% pacjentów, mimo że rozpoznanie go należy do tzw kryteriów małych. Pytanie czy wczesne postępowanie zapewniające właściwe odżywianie i wczesna korekcja wad zaburzających proces karmienia skutkowałoby wyższym wzrostem u dzieci jest otwarte. Badani rodzice mają w większości wykształcenie wyższe stąd być może wynikają zadowalające wyniki odnośnie czerpania wiedzy, dostępu do specjalistów czy właściwej rehabilitacji. Łatwiej im się także poruszać w internecie.

Dalej posłużę się cytatem z pracy „Statystyczne porównanie akceptacji choroby z kwestionariuszem PedsQL pokazuje, iż wyższe wartości oceny jakości życia posiadali rodzice akceptujący chorobę swojego dziecka. Ponadto, badania zaprezentowały, iż u 72,4% (n=21) jakość życia poprawiła po wdrożeniu leczenia/ opieki medycznej. To niezwykle optymistyczny wynik badania i w pełni się z nim zgadzam. Z kolei wyniki badania kwestionariusza dobrego małżeństwa uświadamiają po raz kolejny konieczność stałej pomocy psychologicznej rodzinie wychowującej nieuleczalnie chore dziecko. To niezwykle pilne zadanie, bardzo dobrze że taki kwestionariusz został w pracy zawarty.

Zarówno komentarz do wyników badań oraz sposób ich prezentacji jest czytelny, a wyciągane wnioski zaprezentowane także w dyskusji są słuszne. Wykluczyłamby jednak wniosek pierwszy jako oczywisty.



Drobne uwagi

wady śmiertelne - unikałabym takiego określenia pomimo że określenie wady letalne faktycznie to oznacza. Może wady obarczone wysoką śmiertelnością?

Strona 7 pierwszy wiersz - serca dodałabym złożoną wadę serca

strona 10 - przyrosty raczej masy ciała

strona 12 - raczej komentarz - biopsja kosmówki wykonywana jest coraz rzadziej, oczywiście nadal należy do metod diagnostycznych

strona 31 – 29 przypadków. Raczej pacjentów

Średnia wieku rodziców- podałabym dodatkowo z wyliczenia średnią wieku w chwili urodzenia dziecka, co prawda przy tej liczbie pacjentów jest to mało reprezentatywne ale może w porównaniu z danymi innych autorów dałoby istotne wnioski

### **Wnioski końcowe**

Zaprezentowany w dysertacji materiał Doktorantki jest spójny, kwalifikuje się bez zastrzeżeń do uznania go za wystarczający i spełniający warunku przyznania stopnia doktora nauk o zdrowiu.

Tym samym przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską pani mgr Eweliny Wolańskiej **Analiza genotypu i fenotypu dzieci z zespołem CHARGE oraz ocena jakości życia ich rodzin** oceniam pozytywnie. Uważam, że spełnia ona warunki określone w art 187 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki . (Dz.U.2018 poz 1668). i uzasadnia nadanie Kandydatce stopnia doktora nauk medycznych w zakresie . Zwracam się zatem do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich z o dopuszczenie pani mgr Eweliny Wolańskiej do kolejnych etapów przewodu doktorskiego



Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. n med. Jolanta Wierzba

  
Prof. dr hab. n med. Jolanta Wierzba  
ginekologa, genetyk kliniczny  
8776860