



Ocena rozprawy doktorskiej

Tytuł: "Wpływ polimorfizmów jednonukleotydowych (SNP) wybranych genów na występowanie oraz przebieg powikłań wcześniactwa"

Autor: lek. Katarzyna Kosik-Szczupaczyńska

Promotor: dr hab. n. med. Dawid Szpecht, prof. UMP

Uniwersytet: Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Kosik-Szczupaczyńskiej stanowi wartościowy wkład w rozwój neonatologii i genetyki molekularnej. Praca dotyczy istotnego zagadnienia, jakim jest rola polimorfizmów jednonukleotydowych (SNP, ang. single nucleotide polymorphism) w patogenezie powikłań wcześniactwa. Problematyka ta ma kluczowe znaczenie dla współczesnej medycyny perinatalnej, gdyż wcześniactwo pozostaje jednym z głównych wyzwań neonatologii, a jego powikłania stanowią istotne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia oraz długoterminowego rozwoju dzieci urodzonych przedwcześnie. Autorka w swojej pracy skupiła się na analizie wpływu SNP wybranych genów na występowanie zespołu zaburzeń oddychania (RDS), krwawienia dokomorowego (IVH), dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD), martwiczego zapalenia jelit (NEC) oraz retinopatii wcześniaków (ROP). W sposób przemyślany i kompleksowy przeanalizowała dostępne dane naukowe oraz przeprowadziła własne badania, które dostarczają nowych informacji na temat genetycznych uwarunkowań powikłań wcześniactwa.

We wstępie Autorka opisała ogólnie problematykę wcześniactwa. Analizując literaturę, w logiczny sposób przedstawiła kontekst badawczy oraz istniejące luki, które uzasadniają podjęcie omawianej tematyki. Część teoretyczna dość dobrze wprowadza w problematykę pracy, choć można byłoby ją wzbogacić o bardziej szczegółowe porównanie badań dotyczących różnych populacji oraz mechanizmów patofizjologicznych wpływających na powikłania wcześniactwa. Na stronie 13 pojawiły się nieścisłości dotyczące klasyfikacji wcześniactwa, które wymagają poprawy. Według obowiązujących standardów WHO wcześniactwo dzieli się na trzy główne kategorie: noworodki urodzone ekstremalnie



przedwcześnie, czyli poniżej 28. tygodnia ciąży, noworodki urodzone bardzo przedwcześnie, czyli urodzone między 28. a 32. tygodniem ciąży, oraz noworodki umiarkowanie przedwcześnie urodzone i późne wcześniaki, czyli dzieci urodzone między 32. a 37. tygodniem ciąży. W kolejnym akapicie ponownie znajduje się nieprecyzyjne określenie „Urodzenia przedwczesne, tj. ciążę rozwiązane przed 32 tygodniem ciąży”, które również wymaga poprawy.

Rozprawa doktorska bazuje na trzech oryginalnych, spójnych tematycznie, publikacjach naukowych. W pierwszej publikacji wzięło udział dziewięciu autorów, w drugiej jedenastu, a w trzeciej ośmiu współautorów. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a w dwóch pełniła również rolę autora korespondencyjnego.

Pierwsza publikacja analizuje rolę SNP genu receptora witaminy D (VDR) w patogenezie powikłań wcześniactwa, takich jak RDS, IVH, BPD, NEC i ROP. Do badania włączono 114 noworodków urodzonych między 24. a 32. tygodniem ciąży. Wykazano, że genotyp CC wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia BPD, co może mieć istotne znaczenie kliniczne w zakresie wczesnej diagnostyki i wdrażania ukierunkowanej profilaktyki. Ograniczeniem tej analizy jest brak danych na temat wpływu czynników środowiskowych, takich jak suplementacja witaminy D czy terapia sterydowa, które mogą mieć istotny wpływ na wyniki. Autorzy publikacji wskazali na konieczność dalszych badań nad rolą receptora witaminy D w modulacji odpowiedzi zapalnej w organizmie wcześniaków.

Druga publikacja dotyczy polimorfizmów genu fibronektyny-1 (FN) w patogenezie BPD. Badanie przeprowadzono w grupie 108 noworodków urodzonych między 24. a 32. tygodniem ciąży, z których u 28% rozpoznano BPD. Analiza nie potwierdziła roli polimorfizmów FN (rs3796123; rs1968510; rs10202709; rs6725958; rs35343655) w występowaniu i rozwoju BPD. Autorzy wskazują, że badanie wymaga kontynuacji i uzupełnienia analizy w oparciu o większą grupę badawczą.

Trzecia publikacja oceniała wpływ polimorfizmów genów biorących udział w angiogenezie na występowanie IVH u noworodków urodzonych przedwcześnie. Do badania włączono 102 noworodki urodzone między 24. a 32. tygodniem ciąży. Ogółem IVH rozpoznano u 44,1% noworodków. Wykazano, że allel G IGF-1R 3174A może pełnić funkcję ochronną, zmniejszając ryzyko wystąpienia IVH o połowę.



Interpretację wyników utrudnia brak jednoczesnej analizy poziomu IGF-1 w surowicy noworodków, co mogłoby pomóc w lepszym zrozumieniu mechanizmu działania tego polimorfizmu.

Pod względem metodologicznym badania zostały dobrze zaplanowane, jednak należy zwrócić uwagę na pewne ograniczenia. Liczebność grup badawczych jest stosunkowo niewielka, co może wpływać na ograniczoną możliwość uogólniania wyników. Analiza statystyczna została przeprowadzona rzetelnie, choć należałoby rozszerzyć ją o dodatkowe testy wieloczynnikowe uwzględniające wpływ zmiennych środowiskowych.

W rozprawie zabrakło podsumowującej dyskusji łączącej wyniki badań uzyskane w publikacjach włączonych do analizy. Chętnie poznałabym opinię autorki na temat ewentualnego powszechnego wykorzystania badania SNP w codziennej praktyce klinicznej. W pracy znajdują się również błędy stylistyczne i edytorskie, a metodologia badań genetycznych mogłaby zostać wyjaśniona w przystępny sposób dla osób spoza tej dziedziny.

Podsumowując, lek. Katarzyna Kosik-Szczupaczyńska opanowała umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Wyniki badań są obiecujące i mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad rolą SNP w powikłaniach wcześniactwa. Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Przedstawioną rozprawę doktorską oceniam pozytywnie i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Katarzyny Kosik-Szczupaczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


dr hab.n.med. Iwona Sadowska-Krawczenko,
profesor UMK pediastra,
specjalista neonatolog, specjalista epidemiolog
3470301