

Recenzja

**rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o
zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

lek. Katarzyny Samelskiej pt.

**„Analiza zmian morfologii fotoreceptorów w rzadkich dziedzicznych dystrofiach
siatkówki z uwzględnieniem choroby Stargardta i dystrofii czopkowo-pręcikowej
na podstawie 6-letniej obserwacji metodą optyki adaptatywnej”.**

Rzadkie dziedziczne dystrofie siatkówki (IRDs) to heterogenna grupa chorób uwarunkowanych genetycznie. Są to zazwyczaj schorzenia obuoczne i skutkują nieodwracalnym upośledzeniem widzenia. Ich podłoże genetyczne jest niejednorodne, różne dla każdej z jednostek chorobowych. Mechanizm uszkodzenia narządu wzroku w dystrofiach również nie jest jednorodny – w niektórych podłożem patologii jest pierwotne uszkodzenie fotoreceptorów siatkówki, a w innych nieprawidłowa akumulacja produktów przemiany materii w obrębie siatkówki.

Jedną z najczęstszych dziedzicznych chorób siatkówki jest choroba Stargardta (STGD). Jej częstość występowania szacuje się na 1:10000. Najczęstszym dziedziczeniem jest autosomalnie recesywne, obejmujące mutację genu ABCA4. Gen ten jest odpowiedzialny za białko transportowe - ATP-azę obecną w ścianie fotoreceptorów. Choroba Stargardta polega na stopniowej degeneracji fotoreceptorów i komórek nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębie plamki. Powoduje ona stopniowe uszkodzenie widzenia centralnego charakteryzujące się pogorszeniem ostrości wzroku z zachowaniem widzenia obwodowego. W badaniu dna oka często widoczny jest charakterystyczny dla tej choroby obraz tzw. „śladów ślimaka” lub „kutego brązu”.

Inne dystrofie przebiegające z degeneracją fotoreceptorów to dystrofia czopkowo-pręcikowa (CRD) oraz dystrofia czopkowa (CD). Model dziedziczenia w tych chorobach może być autosomalny

dominujący, autosomalny recesywny, związany z chromosomem X lub nieustalony. Dystrofie czopkowo-pręcikowe występują z częstotliwością szacowaną na 1:30000 – 1:40000. W chorobie tej dochodzi do uszkodzenia czopków w większym stopniu niż pręcików, w dystrofii czopkowej natomiast uszkodzone są jedynie czopki. Choroby te powodują uszkodzenia widzenia centralnego oraz widzenia barw. Objawy kliniczne tych dystrofii polegają na zmianach wziernikowych typu „bawolego oka” w obrębie plamki żółtej, a także na depozytach typu komórek kostnych na bliskim i średnim obwodzie siatkówki.

Rozpoznanie rzadkich dziedzicznych dystrofii siatkówki opiera się przede wszystkim na obrazie klinicznym, badaniu OCT, angiografii fluoresceinowej, autofluorescencji dna oka, badaniu pola widzenia. Objawy choroby w początkowym okresie mogą być jednak niecharakterystyczne. Najnowszą metodą diagnostyki okulistycznej jest optyka adaptacyjna. Metoda ta wykorzystując światło z zakresu bliskiej podczerwieni umożliwia nieinwazyjne obrazowanie fotoreceptorów (głównie czopków), ściany i światła naczyń siatkówki, włókien nerwowych oraz struktur blaszki sitowej, które trudno uwidocznąć za pomocą innych, stosowanych obecnie technik. Może ona dostarczyć informacji o patologicznych zmianach w siatkówce, nawet gdy brakuje jakichkolwiek odchyśleń od normy w innych obrazowych badaniach strukturalnych lub funkcjonalnych. Pozwala to na obrazowanie dna oka z nieosiągalną do tej pory dokładnością. Przy pomocy tej metody można obecnie zbadać tylko obszar plamki siatkówki.

Praca doktorska Katarzyny Samelskiej powstała w oparciu o cykl trzech opublikowanych uprzednio (jednej pracy pogładowej oraz dwóch prac oryginalnych) spójnych tematycznie artykułów dotyczących zagadnień obrazowania z użyciem optyki adaptacyjnej w kontekście diagnozowania i monitorowania rzadkich chorób siatkówki-choroby Stargardta, dystrofii czopkowo-pręcikowej oraz dystrofii czopkowej. We wszystkich pracach dr Samelska jest pierwszym autorem.

Są to następujące prace:

1. Samelska K, Kupis M, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J:

Adaptive optics imaging in the most common inherited retinal degenerations.

Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica. 2021;123(2):74-79.

<https://doi.org/10.5114/ko.2021.107769>

Punktacja MEiN: 40.

2. Samelska K, Szaflik JP, Guszowska M, Kurowska AK, Zaleska-Żmijewska A:
Characteristics of Rare Inherited Retinal Dystrophies in Adaptive Optics—A Study on
53 Eyes. *Diagnostics*. 2023; 13(15):2472.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics13152472>

Punktacja IF: 3,6. Punktacja MEiN: 70.

3. Samelska K, Szaflik JP, Śmigielska B, Zaleska-Żmijewska A:
Progression of Rare Inherited Retinal Dystrophies May Be Monitored by Adaptive Optics Imaging.
Life. 2023; 13(9):1871. <https://doi.org/10.3390/life13091871>

Punktacja IF: 3,2. Punktacja MEiN: 70.

Łączna punktacja artykułów wchodzących w skład proponowanego cyklu:

Impact factor: 6,8

Punktacja MEiN: 180

Badania zostały przeprowadzone u pacjentów diagnozowanych w Katedrze i Klinice Okulistyki Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/87/2015). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie badania.

Ich celem była ocena parametrów czopków obszaru okołodołeczkowego w oczach z IRDs: dystrofii czopkowo-pręcikowej (CRD), dystrofii czopkowej (CD) i chorobie Stargarda (STGD).

Dokonano porównania parametrów gęstości czopków (DM), odległości między czopkami (SM), regularności (REG) i analizy Voronoia (N%6) między oczami z IRDs a zdrowymi oraz pomiędzy wymienionymi jednostkami chorobowymi. Dokonano analizy zależności parametrów od funkcjonalnego parametru: ostrości wzroku z najlepszą korekcją (BCVA).

Ponadto, wykonano analizę zmian wymienionych parametrów w okresie 6-letniej obserwacji, a także sprawdzono, czy czynniki ryzyka takie jak płeć, wiek, wyjściowa ostrość wzroku, rozpoznanie oraz parametry morfometryczne czopków wpływają na stopień progresji zmian chorobowych zbadanych w optyce adaptatywnej.

Cele główne badań były następujące:

- Porównanie morfologii receptorów siatkówki w oczach z rzadkimi dziedzicznymi dystrofiami siatkówki z obrazem receptorów siatkówki w oczach zdrowych przy zastosowaniu optyki adaptatywnej.
- Analiza morfologii receptorów siatkówki w rzadkich dziedzicznych dystrofiach siatkówki w odniesieniu do stopnia klinicznej progresji.
- Ocena stopnia progresji rzadkich dziedzicznych dystrofii siatkówki określonej zmianami w badaniu optyki adaptatywnej w obserwacji 6-letniej i odniesienie jej do funkcjonalnej progresji.
- Porównanie stopnia progresji zmian w obrębie fotoreceptorów siatkówki w chorobie Stargardta, dystrofii czopkowo-pręcikowej i dystrofii czopkowej w obserwacji 6-letniej.

Cele poboczne:

- Ocena czynników wpływających na tempo progresji zmian w morfologii receptorów siatkówki w oczach z rzadkimi dziedzicznymi dystrofiami siatkówki.
- Analiza czynników wpływających na nieuzyskanie pełnej jakości badania optyki adaptatywnej w oczach z rzadkimi dziedzicznymi dystrofiami siatkówki.

W oparciu o zebrane dane została przeprowadzona analiza statystyczna. Dystrybucja pod względem normalności została przeanalizowana za pomocą testu Shapiro-Wilka. Do danych podlegających dystrybucji normalnej został użyty Student's t-test. W przypadku dystrybucji normalnej użyto testu U Mann-Whitney'a do porównania dwóch grup. W przypadku dystrybucji normalnej i porównania więcej niż dwóch grup użyto testu ANOVA (dane parametryczne) lub Kruskala-Wallisa (dane nieparametryczne). Testem „post hoc” użytym po teście ANOVA był post-hoc HSD Tukey's, a testem użytym po teście Kruskala-Wallisa był test post-hoc Dunna. Wyniki z testów były dopasowane z użyciem korekcji Bonferroniego. Model jednoczynnikowej regresji logistycznej był użyty do oceny czynników wpływających na zebranie niepełnych danych, model bazował na kryterium Akaike Information Criterion (AIC). Poziom istotności statystycznej ustalono na $p=0,05$. Obliczeń dokonywano w programie R (wersja 4.0.2).

Do niniejszej pracy włączono oczy z dystrofiami, które objawiają się pierwotnie uszkodzeniem w obrębie plamki żółtej, tj. z chorobą Stargardta, dystrofią czopkowo-pręcikową i dystrofią czopkową. Choroby te charakteryzują się zmianami możliwymi do zaobserwowania w strukturze czopków, na co pozwala obrazowanie z użyciem optyki adapttywnej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że parametry morfologiczne fotoreceptorów siatkówki w rzadkich dziedzicznych chorobach siatkówki różnią się od parametrów morfologicznych fotoreceptorów w zdrowych oczach. Ponadto, analiza progresji zmian wykazała postęp degeneracji w obserwacji 6-letniej. Zmiana parametrów fotoreceptorów była niezależna od ostrości wzroku z najlepszą korekcją. Analiza progresji w czasie była możliwa do obserwacji za pomocą optyki adaptywnej.

Wyniki cyklu prac niniejszej dysertacji pozwoliły na sformułowanie wniosków o następującej treści:

1. Parametry czopków mierzone przy użyciu optyki adaptywnej w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki różnią się od parametrów czopków w oczach zdrowych.
2. Gęstość czopków oraz odległość między czopkami w oczach z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki nie są zależne od ostrości wzroku z najlepszą korekcją, wieku ani płci.