

Akceptuję
HDM

Białystok, 10.12.2023

UNIwersytet Medyczny
w Białymstoku
KLINIKA NEUROLOGII DZIECIĘCY
15-274 Białystok, ul. Waszyngtona 17
tel/fax 085 74 50 812 NIP 542-021-17-17

RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarz Karoliny Aragon-Gawińskiej pt. „Ocena skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni - dane z rzeczywistej praktyki (real-world experience)”

Promotor: Dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik, Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą o ciężkim i postępującym przebiegu, której skutkiem jest narastająca w czasie niepełnosprawność ruchowa i niewydolność oddechowa. SMA występuje z częstością ok. 1:9000 urodzeń i jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest nieprawidłową funkcją genu SMN1, kodującego białko przeżycia neuronów (survival motor neuron). U ponad 95% chorych przyczyną defektu genu SMN1 jest delecja w obydwu allelach tego genu. Niedobór białka SMN skutkuje uszkodzeniem motoneuronów i wtórnie do tego procesu postępującym zespołem wiotkim.

Obraz kliniczny SMA zależy od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz najwyższej osiągniętej umiejętności w rozwoju ruchowym. Klasyczna klasyfikacja wyróżnia 3 typy SMA. W typie 1 objawy pojawiają się w pierwszych 6 miesiącach życia, niemowlęta nie osiągają zdolności samodzielnego siedzenia, a choroba prowadzi do zgonu prawie wszystkich pacjentów przed ukończeniem 2 roku życia. W SMA typu 2 objawy występują zwykle między 6 a 18 miesiącem życia, w rozwoju ruchowym osiągnięta jest umiejętność utrzymywania pozycji siedzącej, ale pacjent nie nabywa samodzielnego chodu. SMA typ 3 rozpoznaje się u pacjentów, u których doszło do wystąpienia objawów po osiągnięciu zdolności chodzenia, najczęściej po 18 miesiącu życia.

Diagnostyka SMA opiera się na badaniu genetycznym, w którym identyfikuje się konkretną mutację genu SMN. Najczęściej stosuje się test z wykorzystaniem techniki MLPA, który daje informację o liczbie kopii genu SMN1 i SMN2. Brak obu alleli SMN1 potwierdza rozpoznanie kliniczne choroby, podczas gdy obecność jednej kopii jest wskazówką do

Powyższe artykuły zostały opublikowane w renomowanych czasopismach, po wcześniejszych opiniach niezależnych recenzentów. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania (IF) wymienionych prac wynosi 14.138 punktów, a punktacja MEiN ma wartość 185 punktów. Wkład własny Doktorantki w powstanie w/w prac był wiodący w zespole Współautorów i wyniósł od 40% do 45%.

Przedłożona mi do oceny praca doktorska ma układ typowy dla dysertacji przygotowywanych w oparciu o dorobek publikacyjny. Liczy 56 stron i obejmuje słowa kluczowe, wykaz publikacji stanowiących cykl tematyczny pracy doktorskiej, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, bibliografię oraz oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład w ich powstanie.

We wstępie Kandydatka omawia patofizjologię oraz obraz kliniczny SMA z podziałem na typy kliniczne, podkreśla znaczenie ważnego czynnika prognostycznego ciężkości choroby tj. liczby kopii genu SMN2. Następnie opisuje mechanizm działania nusinersenu i zwraca uwagę na przełom terapeutyczny, jaki dokonał się za jego przyczyną. W dalszej części wstępu zwięźle streszcza 3 prace składające się na cykl recenzowanej pracy doktorskiej.

Doktorantka przyjęła następujące cele badawcze:

1. Analiza danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej stosowania nusinersenu u pacjentów z SMA typu 1 powyżej 7 miesiąca życia
2. Określenie czynników wpływających na osiągnięcie pozycji siedzącej u pacjentów z SMA typu 1 leczonych nusinersenem
3. Analiza wpływu pandemii COVID-19 na leczenie nusinersenem pacjentów z różnymi typami SMA – doświadczenia Kliniki Neurologii-WUM

W pierwszej pracy oryginalnej Doktorantka wraz ze współautorami analizowała skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo terapii nusinersenem w grupie 33 pacjentów z SMA typu 1 w wieku powyżej 7 miesięcy. Oceny dokonano w okresie półrocznym w trzech punktach czasowych: 0, w 2 i w 6 miesiącu leczenia. Wykazano, że w 6-miesięcznej obserwacji pacjenci odnieśli istotnie statystycznie korzyści ruchowe mierzone w skali HINE-2 – poprawa o 1.5 punktu. Pięciu pacjentów uzyskało zdolność samodzielnego siedzenia, co nigdy nie miało miejsca w naturalnym przebiegu choroby. Status wsparcia żywieniowego nie zmienił się istotnie dla obserwowanych pacjentów. Żaden z pacjentów nie zmarł w trakcie obserwacji, nie

2. wykazano, że lepszy wyjściowo status ruchowy oraz wyższa odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach są pozytywnymi czynnikami prognostycznymi pozycji siedzącej u chorych. Wśród 50 analizowanych przypadków 15 (30%) osiągnęło tę umiejętność co stanowi dodatkowo wyjątkową informację dotyczącą skuteczności leczenia.

3. wprowadzenie odpowiednich działań organizacyjnych oraz dostosowanie harmonogramu leczenia, a przede wszystkim, mobilizacja środowiska medycznego i priorytetowość nadawana leczeniu SMA w trakcie trwania pandemii COVID 19 sprawiły, że pacjenci nie doświadczyli istotnych opóźnień w podawaniu leku w tym okresie. Ponadto wskazano również wysokie tempo włączania pacjentów do leczenia – ponad 50 pacjentów w pierwszym roku trwania Programu lekowego w Polsce, w tym włączanie nowych pacjentów do leczenia nawet w okresie trwania pandemii.

Z ogromnym zainteresowaniem przeczytałem przedłożoną mi do oceny dysertację. Muszę jednoznacznie stwierdzić, że jak dotąd nie miałem przyjemności recenzowania tak „kompakto” napisanej pracy doktorskiej.

Doktorantka przedstawia najważniejsze informacje na temat SMA i towarzyszących chorobie wyzwań terapeutycznych bez „uciekania się” do nadmiernie rozbudowanych opisów dyskusji naukowej. Bardzo sobie cenię logiczną zwięzłość recenzowanej pracy.

Oczywiście największą jej wartością jest znakomity cykl prac opublikowanych w cenionych i wysoko punktowanych czasopismach. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że pierwsze 2 publikacje są wynikiem pracy wielośrodkowej i międzynarodowej. Współpraca Doktorantki z jednymi z najlepszych ośrodków europejskiej neurologii budzi mój szczególny szacunek. Trzecia publikacja przedstawia niezwykle cenne wyniki wiodącego ośrodka polskiego leczącego pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi w okresie specyficznego uwarunkowania zewnętrznego, jakim była pandemia COVID-19. Udowodniono, że nawet w tak trudnym czasie, dzięki determinacji personelu, proces leczenia ze ściśle określonymi programem punktami czasowymi może być prowadzony w sposób sprawny i gwarantujący bezpieczeństwo ciężko chorego pacjenta z SMA.

Dobór grup pacjentów, metodyka, opracowania statystyczne wyników nie budzą moich zastrzeżeń.

Za dodatkową wartość pracy uważam fakt, że prowadzone przez Kandydatkę badania prowadzone były w pionierskim okresie stosowania nusinersenu, kiedy doświadczenia z