



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wrocław, 06. 06. 2022

### Recenzja

**rozprawy doktorskiej pani Anny Kucińskiej - Chahwan**  
**pt. „ Zastosowanie metody sekwencjonowania całoksomowego w diagnostyce**  
**prenatalnej wad rozwojowych”**  
**przygotowana na podstawie decyzji**  
**Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie**

Rozprawa doktorska pani lek. Anny Kucińskiej-Chahwan jest wynikiem szerokoprzestawnych badań genetycznych nad molekularnym podłożem wad rozwojowych u płodów. Autorka podjęła badania nad tym problemem z uwagi na brak dostatecznej wiedzy o patomechanizmach i genetycznych przyczynach wad rozwojowych u człowieka w okresie prenatalnym oraz w celu wykorzystania i dostosowania postępu technik biologii molekularnej do praktyki klinicznej w diagnostyce prenatalnej wad rozwojowych płodów. Powyższe wstępne uwagi świadczą o trafności problematyki naukowej podjętej przez Doktorantkę.

Znajomość przyczyny zaburzeń rozwojowych u płodów ludzkich pozwala określić właściwe dalsze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w okresie prenatalnym oraz określić rokowanie dla płodu obciążonego zidentyfikowaną zmianą. Właściwe rozpoznanie ma także istotne znaczenie dla okresu okołoporodowego, jeżeli chodzi o zaplanowanie miejsca, czasu i sposobu porodu oraz postępowania zaraz po urodzeniu się dziecka. Właściwe rozpoznanie umożliwia również zastosowanie odpowiedniej profilaktyki współistniejących chorób już w okresie prenatalnym. Poznawanie przyczyn zaburzeń rozwojowych u ludzi ma nie tylko wymiar kliniczny ale i naukowy – pozwala lepiej poznać patogenezę chorób i potencjalnie stwarza podstawy do poszukiwania możliwości leczenia czy zapobiegania schorzeniom w przyszłości. Niezmiernie istotnym zagadnieniem jest również genetyczne poradnictwo rodzinne, które jest możliwe dopiero po

postawieniu rozpoznania. Zaburzenia rozwojowe dotyczące płodów, z niejednokrotnie złożonym i skomplikowanym obrazem chorobowym, określane są jako choroby rzadkie. Choroba rzadka, zwana inaczej chorobą sierocą (*orphan disorder*), oznacza jednostkę chorobową, która występuje w populacji z częstością 1 na 2000 osób lub rzadziej. Czasem nawet częstość występowania tych chorób wynosi 1:100.000 czy rzadziej – wtedy nazywamy je chorobami ultrazadkimi. Zdefiniowano blisko 8 tys. chorób rzadkich, których lista jest nadal otwarta. Wrodzone wady rozwojowe z definicji częstości występowania należą do chorób rzadkich, co jeszcze bardziej podkreśla znaczenie podjętych w dysertacji badań.

Etiologia zaburzeń rozwoju jest niezwykle złożona, dlatego ich diagnostyka niejednokrotnie wymaga długich, pracochłonnych oraz kosztownych badań, które nie zawsze kończą się sukcesem. Mnogość oraz różnorodność zespołów dysmorficznych współistniejących z wadami struktury ciała, stosunkowo niska częstość ich występowania, trudności w ocenie cech dysmorfii płodu, oraz zmienne cechy fenotypowe w tej samej chorobie powodują trudności w sformułowaniu ostatecznego rozpoznania. Pracę Doktorantki uważam również za istotną z uwagi na próbę poprawy diagnostyki prenatalnej wad rozwojowych u ludzi.

#### **Dorobek naukowy doktorantki:**

Doktorantka jest wysoko wykwalifikowaną osobą i podejmuje kolejne wyzwania naukowe, o czym świadczą prezentowane na stronach PubMed publikacje z jej udziałem. Doktorantka jest autorem i współautorem 29 publikacji dostępnych w bazie PubMed, w tym w 11 pracach jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. H-indeks doktorantki wynosi 5, natomiast liczba cytowań 61. Według mojej oceny prezentowany dorobek Doktorantki jest znaczący i rokujący karierę naukową.

#### **Ocena pracy doktorskiej:**

Ocena pracy doktorskiej obejmowała ocenę merytoryczną i metodologiczną pracy oraz podsumowanie i wnioski końcowe.

Rozprawa doktorska pani Anny Kucińskiej-Chahwan została skonstruowana na podstawie trzech publikacji ze sumarycznym współczynnikiem wpływu (IF) wielkości 12,594. Opublikowane prace, które są podstawą rozprawy doktorskiej pani lek Anny Kucińskiej-Chahwan wynikały z projektów badawczych Instytutu matki i dziecka w Warszawie oraz Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa CMKP w Warszawie pt „Poszukiwanie nowych mutacji genetycznych u płodów dotkniętych ciężkimi dysplazjami kostnymi” oraz „Poszukiwanie mutacji patogennych u płodów z ciężkimi wrodzonymi wadami rozwojowymi z zastosowaniem technik sekwencjonowania wysokoprzepustowego (NGS)”, a także „Poszukiwanie nowych wariantów genetycznych u płodów

z obrękiem nieimmunologicznym”. Promotorem pracy doktorskiej jest Pan Profesor dr hab. n. med. Jerzy Bal, natomiast promotorem pomocniczym jest dr hab., Prof. IMiDz Beata Nowakowska.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 110 stron z tradycyjnym podziałem na wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz skrótów, omówienie cyklu publikacji w języku polskim i angielskim (z podziałem na wstęp, cele pracy, metodyka, omówienie publikacji, podsumowanie wyników i wnioski oraz piśmiennictwo). Do dysertacji dołączono publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej, oświadczenia współautorów publikacji oraz zgody komisji bioetycznej.

Omówienie cyklu publikacji Doktorantki będących podstawą dysertacji zaczyna się wstępem i opisem celów pracy. We wstępie do Dysertacji brakuje mi informacji o przyczynach wad rozwojowych, bardziej rozszerzonego opisu patogenetycznego wad np. definicji zespołu wad czy opisu dysmorfii u płodu. Wstęp stanowi bardzo skrótowe omówienie poruszanych zagadnień w oparciu o aktualną literaturę i pozwala czytelnikowi na zapoznanie się z problemami, na których Doktorantka skupia się w swojej pracy badawczej. Przedstawiona analiza aktualnej literatury nie pozostawia wątpliwości, że decyzja Doktorantki o kierunku prowadzonych badań jest w pełni uzasadniona zakresem obecnej wiedzy, zarówno z naukowego, jak i klinicznego punktu widzenia.

Cele rozprawy doktorskiej pani lek Anny Kucińskiej-Chahwan zostały sformułowane szeroko i ambitnie, co potwierdza dojrzałość naukową Doktorantki. Głównym założeniem Doktorantki była identyfikacja zmian genetycznych powodujących powstawanie wad rozwojowych u płodu przy użyciu szerokoprzepustowego badania całoeksomowego (WES). Dodatkowymi celami omawianej rozprawy doktorskiej były także: określenie korelacji genotypowo – fenotypowej u płodów z wadami rozwojowymi oraz ocena przydatności metody WES w diagnostyce prenatalnej wrodzonych wad rozwojowych.

W rozdziale „Metodyka” autorka podała imponującą liczbę pacjentek poddanych badaniu (160), liczbę wykonanych badań WES (122) u płodów. W tym rozdziale brakuje mi informacji o czasie uzyskania wyników badania WES przeprowadzonych w okresie prenatalnym, jak i o czasie uzyskania wyników badań weryfikujących (metodą Sangera). Jedynie w podsumowaniu ujętym w trzecim artykule z cyklu wskazano, że czas uzyskania wyników sięgał do 12 tygodni (ale bez wyjaśnienia w jakim przedziale i jakich badań to dotyczyło). Dane te są istotne z punktu widzenia klinicznego dla samych pacjentek i lekarzy prowadzących ciążę. Powyższe uwagi są moimi pytaniami do Doktorantki.

Przedstawiona zasadnicza część pracy doktorskiej jest analizą trzech publikacji, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. W pierwszej omawianej publikacji Doktorantka opisuje znaczenie diagnostyki wrodzonych wad metabolizmu (WWM) przebiegających z wadami i dysmorfia u płodu na podstawie zdiagnozowanej acydurii glutarowej typu 2. WWM są niejednorodną grupą schorzeń wrodzonych, rzadko kiedy rozpoznawane w okresie prenatalnym w rodzinach nieobciążo-

nych wadą metabolizmu. W tym krótkim omówieniu brakuje informacji, ile spośród wszystkich rozpoznań w pracy Doktorantki stanowiły WWM. W drugiej omawianej publikacji Doktorantka opisuje wyniki badań szerokoprzepustowych u płodów z nieprawidłowościami w budowie szkieletu. Istotnym celem pracy z punktu widzenia klinicznego było ustalenie protokołu diagnostycznego w tej grupie pacjentów. Oceniam to jako bardzo znaczące przełożenie nauki na praktykę. Ponadto Autorka podaje, że aż u siedmiu płodów z wadami układu kostnego zidentyfikowano wariant oceniany jako patogenny lub prawdopodobnie patogenny w genie, który nie znajdował się na liście ISDS oraz że badanie WES stanowiło istotne narzędzie diagnostyczne głównie dla płodów z wielowadziem. Celem trzeciej omawianej publikacji było przedstawienie wstępnych wyników wdrożenia metody WES do diagnostyki prenatalnej oraz omówienie wpływu rozpoznania na poradnictwo genetyczne. Według mojej oceny jest to najbardziej dojrzała praca Doktorantki, która z pewnością uzyska wysokie zainteresowanie w środowisku lekarzy i diagnostów prenatalnych. Pod kątem naukowego zainteresowania należy podkreślić, że w pracy przedstawiono również znaleziska wariantów w genach prezentowanych w literaturze w pojedynczych przypadkach, min skojarzonych z letalnymi wadami wrodzonymi. Ma to istotne znaczenie dla rozwoju wiedzy o przyczynach ciężkich i letalnych wad rozwojowych u płodów. Natomiast brakuje mi wyjaśnienia Doktorantki na jej sformułowanie, że tylko w 13,9% przypadkach prenatalna diagnoza molekularna miała wpływ na postępowanie w kolejnych ciążach lub była istotna dla innych członków rodziny. Według mnie powinno być w 100%.

Ciekawym rozdziałem dysertacji było podsumowanie wyników, które dotyczyło też aspektów etycznych w szerokoprzepustowej diagnostyce prenatalnej z uwagi na trudności interpretacyjne wyników badania WES. Doktorantka sformułowała pięć kluczowych wniosków, a najważniejszy z nich wskazuje, że przy użyciu techniki WES wykrywalność genetycznych przyczyn wad rozwojowych wzrosła o 43%. Z tego powodu oceniam, że wyniki badań Doktorantki ujęte w dysertacji mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej w celu poprawy skuteczności diagnostycznej u płodów z wadami rozwojowymi.

Oceniając rozdział „Podsumowanie wyników” chciałbym podkreślić, że Doktorantka wykazała się wysoką umiejętnością krytycznej analizy wyników badań własnych w odniesieniu do wyników z literatury światowej, ale również fachowym zrozumieniem znaczenia narzędzi molekularnych w diagnostyce prenatalnej oraz odpowiedzialnością naukową za sformułowanie praktycznych implikacji swoich badań.

W podsumowaniu pragnę podkreślić, że praca doktorska pani lekarz Anny Kucińskiej-Chahwan stanowi rzeczywisty wkład w rozwój wiedzy w zakresie poruszanych zagadnień. Rozprawa została również bardzo starannie przygotowana pod względem redakcyjnym. Znalazłem jedynie kilka błędów redakcyjnych, co oczywiście nie umniejsza wartości naukowej tej pracy.

**W mojej ocenie rozprawa doktorska Pani lek Anny Kucińskiej-Chahwan spełnia wymogi, stawiane tego typu rozprawom określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 1 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z tym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie pani lekarz Anny Kucińskiej-Chahwan do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Prof. dr hab. Robert Śmigiel