

Prof. dr hab. med. Bożena Romanowska-Dixon
Katedra Okulistyki
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Kraków 03.12.2021 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Katarzyny Powierzy

**Pt.: Endotelina-1 w wybranych schorzeniach narządu wzroku
u dzieci i młodzieży**

W związku z uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
o wybraniu mnie recenzentem rozprawy doktorskiej
lek med. Katarzyny Powierzy

mam zaszczyt przedstawić następującą

o p i n i ę

sporządzoną w oparciu o dokumentację zawierającą wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej, zestawienie wszystkich publikacji doktoranta, rozprawę zawierającą wstęp dotyczący tematyki pracy doktorskiej, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję i wnioski oraz omówienie prac składających się na rozprawę doktorską.

Przedstawiono również pełną treść publikacji stanowiących rozprawę doktorską i wraz z informacjami dotyczącymi charakteru i udziału współautorów i szacunkowym określeniem procentowego wkładu każdego z nich oraz oświadczenia o zgodzie na wykorzystanie tych publikacji w rozprawie doktorskiej.

Endoteliny (ET) obecne w gałce ocznej ulegają ekspresji w takich tkankach jak nabłonek rogówki, astrocyty nerwu wzrokowego, ciało rzęskowe, komórki siateczki beleczkowej, komórki śródbłonna naczyń siatkówki i naczyńiówki. Endotelina-1 (ET-1, enothelin-1) należy do endogennych peptydów, i najmocniej spośród nich zwęża naczynia krwionośne. Wydzielana jest głównie przez naczyniowe komórki mięśni gładkich, przede wszystkim w układzie oddechowym, ośrodkowym układzie nerwowym, hepatocytach, komórkach endometrium i nerek.

W wyniku działania peptydazy z prepropeptidu powstaje proendotelina-1, z której przy udziale enzymu konwertującego endotelinę, dochodzi do powstania aktywnego peptydu ET-1.

ET-1 moduluje kurczliwość perycytów regulując przepływ krwi w naczyniach siatkówki i naczyńiówki oraz bierze udział w regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego i dynamice odpływu cieczy wodnistej.

Nadmiar endotelin powoduje przewlekły skurcz naczyń krwionośnych oraz nadmierne namnażanie się komórek śródbłonna, w wyniku czego dochodzi do pogrubienia ich ścian, zmniejszenia ich przekroju i elastyczności oraz zmniejszenia wrażliwości na czynniki rozkurczające. Wykazano, że ET-1 przyczynia się do rozwoju procesów zapalnych w ścianie naczyniowej. Odpowiedź zapalna ET-1 obejmuje aktywację czynników transkrypcyjnych jak jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B i zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych, w tym czynnika martwicy guza alfa (TNF- α), interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny-6 (IL-6), które z kolei mogą stymulować produkcję ET-1.

Przepływ krwi w różnych częściach gałki ocznej jest regulowany przez dwa układy naczyniowe: naczynia siatkówki i błony naczyniowej. Przepływ krwi w siatkówce charakteryzuje się małą prędkością, wysokim oporem naczyniowym i wysoką ekstrakcją tlenu przez tkanki, natomiast przepływ krwi w naczyniach błony naczyniowej charakteryzuje się dużą prędkością, niskim oporem naczyniowym i niską ekstrakcją tlenu przez tkanki. Jeżeli regulacja krążenia krwi nie jest dostosowana do potrzeb danej tkanki to stan taki określany jest jako rozregulowanie naczyniowe (VD, vascular dysregulation). Odgrywa ono znaczącą rolę w patogenezie zapalenia błony naczyniowej oka.

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl 2 publikacji naukowych. Są to prace oryginalne:

1. Powierza K, Żelazowska-Rutkowska B, Sawicka-Powierza J, Mikołuc B, Urban B, Zaremba W, Cylwik B, Bakunowicz-Łazarczyk A. Endothelin-1 Serum Concentration is Lower in Children and Adolescents with High Myopia, a Preliminary Study. J. Clin. Med. 2020;9:1327. doi:10.3390/jcm9051327. Punkty: IF 4,241; MNiSW 140.
2. Powierza K, Sawicka-Powierza J, Urban B, Żelazowska-Rutkowska B, Cylwik B, Mikołuc B, Kowalewska O, Bakunowicz-Łazarczyk A. Endothelin-1 Serum Concentration in Pediatric Chronic Idiopathic Uveitis. Clin. Ophthalmol. 2021;15:157–164. doi.org/10.2147/OPHTH.S276109. Punkty: IF 0; MNiSW 100.

Łączna ilość punktów cyklu prac : IF 4,241; MNiSW 240.

Łączna ilość punktów wszystkich opublikowanych prac Doktorantki wynosi **IF 5,915; MNiSW 255.**

Omówienie cyklu 2 prac:

Na podstawie doniesień z piśmiennictwa postawiono hipotezę, że stężenie ET-1 może być zmienione w wysokiej krótkowzroczności i w zapaleniu błony naczyniowej oka.

Celem pierwszego badania była ocena stężenia ET-1 we krwi u dzieci i młodzieży z wysoką krótkowzrocznością oraz jego związku z długością gałki ocznej i obecnością zmian zwyrodnieniowych w siatkówce.

Celem drugiego badania była ocena stężenia ET-1 we krwi dzieci i młodzieży z przewlekłym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka oraz jego związku z anatomiczną lokalizacją i stopniem nasilenia zmian zapalnych w oku.

Dla zrealizowania wymienionych zadań przeprowadzono dwa badania przekrojowe u dzieci i młodzieży, które były rekrutowane w Klinice Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

1. Powierza K, Żelazowska-Rutkowska B, Sawicka-Powierza J, Mikołuc B, Urban B, Zaremba W, Cylwik B, Bakunowicz-Łazarczyk A. Endothelin-1 Serum Concentration is Lower in Children and Adolescents with High Myopia, a Preliminary Study. *J. Clin. Med.* 2020;9:1327. doi:10.3390/jcm9051327. Punkty: IF 4,241; MNiSW 140.

Nie ma dotychczas doniesień na temat stężenia ET-1 w idiopatycznym zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci. Doktorantka Postawiła hipotezę, że stężenie ET-1 może być zmienione w wysokiej krótkowzroczności i w zapaleniu błony naczyniowej oka. Celem badania była ocena stężenia ET-1 we krwi u dzieci i młodzieży z wysoką krótkowzrocznością oraz jego związku z długością gałki ocznej i obecnością zmian zwyrodnieniowych w siatkówce. W przypadku pacjentów z wysoką krótkowzrocznością kryterium włączenia do badania była krótkowzroczność z SE wady $\geq -6,0$ D.

Do badania włączono 57 dzieci i młodzieży rasy białej dobranych pod względem wieku i płci (31 dziewcząt, 26 chłopców) ze średnią wieku 14 lat, w wieku od 7 do 17 lat z wysoką krótkowzrocznością zdefiniowaną jako SE wady $\geq -6,0$ D oraz 29 osób zdrowych (17 dziewcząt, 12 chłopców) w wieku średnio 13,2 lat, od 7 do 17 lat.

Kryteria wykluczenia stanowiły wszelkie ogólnoustrojowe choroby zapalne, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby nerek, choroby tarczycy, pozostałe choroby przedniego lub tylnego odcinka oka lub stosowanie jakichkolwiek leków ogólnoustrojowych. Wszystkie pomiary biometrii u dzieci z wysoką krótkowzrocznością wykonano za pomocą aparatu A scan Quantel Medical AVISO. Stężenie ET-1 w surowicy wykonano metodą testu immunoenzymatycznego ELISA Endothelin-1 Immunoassay (R@D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA). Do 96-dołkowej mikroplaty z opłaszczonymi przeciwciałami monoklonalnymi specyficznymi dla ET-1 pipetowano wzorce i próbki surowicy pacjentów. Obecna w próbkach pacjentów ET-1 wiązana była przez unieruchomione przeciwciała. Po wyfukaniu wszystkich niezwiązanych białek, dodawano przeciwciało monoklonalne sprzężone z enzymem specyficznym dla ET-1.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA wersja 13.

Normalność rozkładu zmiennych sprawdzono testem Shapiro-Wilka.

Wyniki badań wykazały, że niskie stężenie ET-1 u pacjentów z długością gałki ocznej > 26 mm i z obecnością zaników naczyńkowo-siatkówkowych, może współwystępować z wysoką krótkowzrocznością i należy je traktować jako czynnik ryzyka w patofizjologii progresji wysokiej krótkowzroczności.

2. Powierza K, Sawicka-Powierza J, Urban B, Żelazowska-Rutkowska B, Cylwik B, Mikołuc B, Kowalewska O, Bakunowicz-Łazarczyk A. Endothelin-1 Serum Concentration in Pediatric Chronic Idiopathic Uveitis. *Clin. Ophthalmol.* 2021;15:157–164. doi.org/10.2147/OPHTH.S276109. Punkty: IF 0; MNiSW 100.

Celem badania była ocena stężenia ET-1 we krwi dzieci i młodzieży z przewlekłym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka oraz jego związku z anatomiczną lokalizacją i stopniem nasilenia zmian zapalnych w oku. zrekrutowano 17 dzieci i młodzieży rasy białej (7 dziewcząt i 10 chłopców) w wieku 5– 17 lat z przewlekłym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka oraz 22 zdrowych dzieci ze średnim wiekiem 11,6 dobranych pod względem wieku (4-17 lat) i płci. Ciśnienie wewnątrzgałkowe u wszystkich uczestników badania było prawidłowe i mieściło się pomiędzy 14 a 18 mmHg. Wszystkie osoby z grupy kontrolnej miały pełną ostrość wzroku i nie wymagały korekty. W przypadku pacjentów z przewlekłym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka kryterium włączenia do badania było rozpoznanie choroby na podstawie wywiadu, badania okulistycznego, reumatologicznego oraz po wykluczeniu wszelkich możliwych etiologii zapalenia. Wszyscy pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej oka byli już w przeszłości leczeni glikokortykosteroidami (GCs). Najlepiej skorygowana ostrość wzroku dzieci ze stanem zapalnym oka mieściła się w zakresie od 0,7 do 0,9. U pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka oceniono stopień nasilenia wysięku w przedniej komorze i w ciele szklistym oraz zmian zapalnych w siatkówce i naczyniówce, które sklasyfikowano zgodnie z kryteriami Standarization of Uveitis Nomenclature (SUN) i National Eye Institute. stwierdzono istotnie niższe stężenie ET-1 u pacjentów z przewlekłym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono korelacji między stężeniem ET-1 a wiekiem, ani u pacjentów z przewlekłym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka ani u osób z grupy kontrolnej. Nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu ET-1

pomiędzy różnymi stopniami zapalenia błony naczyniowej oka. Działanie ET-1 może być upośledzone u dzieci i młodzieży z wysoką krótkowzrocznością i przewlekłym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka.

U pacjentów z idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka, niezależnie od anatomicznej lokalizacji i stopnia nasilenia zmian zapalnych w oku, stwierdzono niskie stężenie ET-1 we krwi. Wyciągnięto wniosek, że niskie poziomy ET-1 mogą odgrywać kluczową rolę w zaburzeniu kontroli napięcia naczyń i mogą być przyczyną przewlekłego upośledzenia widzenia w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu błony naczyniowej oka.

Podsumowując wyniki 2 badań, stwierdzono, że:

1. Analiza poziomów ET-1 u pacjentów z wysoką krótkowzrocznością dostarczyła dodatkowych informacji na temat hemodynamiki w siatkówce i naczyniówce, co może przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych zapobiegających utracie wzroku.
2. Kontrola stężenia ET-1 u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka może dać możliwości w opracowaniu nowych strategii leczenia tych chorych.

Doktorantka stwierdza, że potrzebne są kolejne badania z udziałem większej liczby uczestników oraz dłuższym okresem obserwacji pacjentów, aby potwierdzić przedstawione wyniki badań.

Lek. Katarzyna Powierza zrealizowała założony program badań i odpowiedziała na postawione cele.

Tematykę podjętych badań uważam za nowatorską i ważną z praktycznego punktu widzenia.

Dysertację oceniam bardzo pozytywnie.

Podsumowując uważam, że rozprawa doktorska lek med. Katarzyny Powierzy odpowiada warunkom przewidzianym dla prac doktorskich.

Zgłaszam do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek med. Katarzyny Powierzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Bożena Romanowska-Dixon