

Dr hab. med. Piotr Trojanowski

Lublin 19.02.2020

Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
UM w Lublinie

R E C E N Z J A
PRACY DOKTORSKIEJ

lek. med. Adriany M. Paskal

**p.t. "Zastosowanie glikolu polietylenowego w leczeniu uszkodzeń nerwów
obwodowych"**

**Promotor rozprawy: prof. dr hab. med. Pawel Krzysztof
Włodarski Promotor pomocniczy: dr n.med.Piotr Pietruski**

Ocenę pracy doktorskiej lek. med. Adriany M. Paskal przygotowałem na podstawie uchwały Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Temat pracy doktorskiej podjęty przez lek. med. Adriannę M. Paskal jest interesujący i aktualny w świetle szerokiego zainteresowania możliwościami leczenia uszkodzeń nerwów obwodowych.

W ostatnich latach rozwój nowoczesnych technologii medycznych umożliwia wczesną diagnostykę radiologiczną i elektrofizjologiczną uszkodzenia nerwu obwodowego i stwarza podstawy do wczesnego podjęcia leczenia chirurgicznego. Mimo dużego postępu w uzyskiwaniu lepszych wyników we wczesnych etapach leczenia, uszkodzenia nerwów obwodowych nadal stanowią poważny problem kliniczny. Nawet szybka diagnostyka i leczenie nie gwarantują pełnego powrotu funkcji nerwu, pozostawiając często trwale deficyty neurologiczne.

Jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego uszkodzeń nerwów obwodowych stosowane są substancje o właściwościach mediujących fuzję błon komórkowych. Jednym z fuzogenów jest glikol polietylenowy (PEG). Zastosowanie PEG w leczeniu uszkodzeń nerwów obwodowych powinno umożliwiać fuzję aksolemy rozdzielonych urazem części aksonów i w konsekwencji uniknąć degeneracji Wallera.

Dotychczas nie prowadzono badań porównujących skuteczność leczenia PEG z innymi fuzogenami, które mają udowodnione działanie proneuroregeneracyjne. Doktor Adriana Paskal podjęła się bardzo ambitnego zadania przeprowadzenia badań, które pozwoliłyby na jednoznaczne zaszeregowanie PEG wśród innych substancji o takim działaniu wykorzystywanych w modelach badawczych.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest starannie opracowanym i oprawionym 78 stronicowym wydrukiem komputerowym. Praca dzieli się na 5 rozdziałów: Wstęp, Założenia i cele pracy, Kopie opublikowanych prac stanowiących podstawę dysertacji, Podsumowanie, Wnioski i Piśmiennictwo. Praca zawiera także spis treści, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim. Ponad to, do pracy dołączone są załączniki zawierające oświadczenia współautorów oraz uchwała nr155/2016 Komisji Etycznej do spraw doświadczeń na zwierzętach w Warszawie.

We „Wstępie” Autorka szeroko opisała zagadnienie uszkodzenia nerwów obwodowych w aspekcie epidemiologicznym i komórkowym. Przedstawiła klasyfikację uszkodzeń nerwów obwodowych, a w kolejnej części skupiła się na metodach diagnostycznych i możliwościach leczenia uszkodzonych nerwów obwodowych. Doktorantka scharakteryzowała poddany badaniu glikol polietylenowy (PEG, Polyethylene glycol) równocześnie zaznaczając, że do stycznia 2019, w literaturze światowej zostało opublikowanych 16 artykułów opisujących różne protokoły zastosowania terapii PEG na kilku modelach badawczych. Wyniki badań przedstawionych w dotychczasowym piśmiennictwie stanowiły dobrą podstawę do sprecyzowania zagadnień jakie Doktorantka zamierzała w swojej pracy rozwiązać.

Głównym celem pracy była ocena zastosowania glikolu polietylenowego w leczeniu uszkodzeń nerwów obwodowych.

Pierwszy etap pracy miał na celu systematyczny przegląd publikacji traktujących o wykorzystaniu PGE leczeniu uszkodzeń nerwów obwodowych in vivo w oparciu o schemat PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta- analyses).

Autorka postanowiła:

- dokonać analizy porównawczej badań z uwzględnieniem podziału na: użyty model zwierzęcy, typ uszkodzenia nerwu, metody ewaluacji wyników tj. badania elektrofizjologiczne, behawioralne oraz analizę histologiczną.
- określić najskuteczniejszy protokół fuzji z zastosowaniem PEG.
- zidentyfikować przyczyny niepowodzeń fuzji z zastosowaniem PEG.

Drugi etap badań polegał na porównaniu terapii PGE z terapią FK-506 (takrolimus) - substancją o udowodnionym działaniu proneuroregeneracyjnym oraz leczeniem skojarzonym glikolem polietylenowym i FK-506 - w modelu przecięcia i pierwotnego zespolenia nerwu kulszowego u szczura.

Autorka postanowiła zbadać:

- funkcję motoryczną i sensoryczną nerwu kulszowego w różnych punktach czasowych po zastosowaniu terapii.
- przeprowadzić analizę histologiczną fragmentów zregenerowanych nerwów i ocenę ilościową komponentów nerwu.

Kolejny rozdział doktoratu stanowią, zamieszczone w całości, opublikowane prace będące podstawą dysertacji.

Pierwsza z nich: „Polyethylene Glycol: The Future of Posttraumatic Nerve Repair? Systemic Review” ukazała się w International Journal of Molecular Sciences “ 2019 Mar 24;20(6). pii: E1478. doi: 10.3390/ijms20061478, PMID: 30909624 Jej Impact Factor wynosi 4.183, i 100. punktów MNiSW. Przedstawia ona wyniki pierwszego etapu badań. Przeprowadzona przez Doktorantkę systematyczna analiza artykułów opisujących badania in vivo różnych modyfikacji protokołu z zastosowaniem PEG w leczeniu uszkodzeń nerwów obwodowych wykazała jego skuteczność. Pozytywne wyniki zastosowania PEG porównywano w analizowanych pracach do grupy kontrolnej poddanej tylko leczeniu chirurgicznemu.

Druga praca “Neuroregenerative effects of polyethylene glycol and FK-506 in a rat model for sciatic nerve injury”, opublikowana została w “Journal of Plastic, Reconstructive &

Aesthetic Surgery.” <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.10.011>. Jej Impact Factor wynosi 2.228, i 100. punktów MNiSW. Wyniki pierwszej z prac wykazały, że dotychczas nie porównano skuteczności terapii PEG z innym leczeniem o udowodnionym działaniu proneuroregeneracyjnym. To skłoniło Doktorantkę do zaplanowania i przeprowadzenia oryginalnego badania eksperymentalnego, którego celem było porównanie skuteczności PEG z FK-506 (takrolimus), który jest substancją o działaniu proneuroregeneracyjnym, potwierdzonym na licznych modelach badawczych.

Badanie przeprowadzono na 28 szczurach szczepu Sprague - Dawley, u których jednostronnie przecięto i zespolono chirurgicznie nerw kulszowy. Doktor Paskal zbadala jaki wpływ na jego neuroregenerację ma zastosowanie samego PGE lub samego FK-506 lub terapii skojarzonej PGE wraz z jednoczasowym podaniem FK-506.

Zastosowanie (PEG + FK-506) pozwoliło uzyskać najlepsze wyniki. Skojarzona terapia okazała się skuteczniejszą w porównaniu z zastosowaniem terapii pojedynczą substancją. Wyniki tych badań wykazały, iż PEG jest obiecującą substancją o właściwościach proneuroregeneracyjnych. Autorka podniosła również interesującą hipotezę iż FK-506 i PEG mogą wywierać synergistyczny efekt proneuroregeneracyjny. Hipotezę poddała krytycznej ocenie podkreślając iż weryfikacja tej hipotezy otwiera pole do dalszych interesujących badań.

Następny rozdział dysertacji zawiera podsumowanie i wnioski. Jest przeprowadzony w sposób wskazujący na duże doświadczenie kliniczne Doktorantki oraz umiejętność krytycznej analizy uzyskanych wyników. Dyskusja jest przeprowadzona poprawnie w nawiązaniu do wstępu i celów pracy oraz wszystkich głównych obserwacji wynikających z przeprowadzonych badań. Autorka omawia je i analizuje w świetle dobrze dobranego piśmiennictwa.

Na podstawie wnikliwej analizy uzyskanych wyników i ich krytycznej oceny Autorka stawia 3 wnioski wynikające z pierwszej części przeprowadzonych badań oraz 8 wniosków z części drugiej. Wynikają one z przeprowadzonych badań, są logicznym ich następstwem i stanowią odpowiedź na postawione w pracy cele. Wnioski wynikłe z przeprowadzonych badań uzupełniają wiedzę na temat możliwości leczenia uszkodzeń nerwów obwodowych.

Od strony redakcyjnej przedstawiona dysertacja nie budzi zastrzeżeń. Jest wolna od istotnych uchybień merytorycznych. Badania oparte są na odpowiedniej liczbie i rodzaju

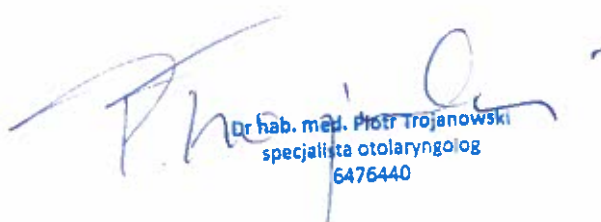
zebranych danych, których właściwie przeprowadzona analiza dostarcza nowych informacji na temat zastosowania glikolu polietylenowego w leczeniu uszkodzeń nerwów obwodowych

Należy podkreślić, że przeprowadzone przez Doktorantkę badania i ich wyniki, zwłaszcza badania doświadczalne, mają istotną wartość poznawczą. Lek. med. Adriana Paskal dowiodła dobrego przygotowania do prowadzenia badań naukowych. Obie prace zawierają wiele dojrzałych i wyważonych ocen i sądów opartych na właściwej analizie badanego materiału. W części teoretycznej dała Doktorantka dowody dużej wiedzy i znajomości piśmiennictwa, poprawnego myślenia oraz szerokiego rozumienia zagadnień związanych z regeneracją nerwów obwodowych.

Podsumowując można stwierdzić, że praca lek. med. **Adriany Pascal** w pełni zasługuje na bardzo pozytywną ocenę i wyróżnienie. Badania Doktorantki stanowią cenny wkład do literatury w aspekcie leczenia uszkodzeń nerwów obwodowych. Dotychczas nie prowadzono badań porównujących skuteczność leczenia PEG z innymi fuzogenami. Przeprowadzone przez lek. Adriannę Paskal badania wypełniają tę lukę, a uzyskane wyniki stanowią istotny krok w planowaniu kolejnych badań przybliżających możliwość zastosowania PEG w praktyce klinicznej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. 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 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r.

Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r poz.1669 z późn.zm.) tym samym uprawnia do dopuszczenia Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego o co wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.


Dr hab. med. Piotr Trojanowski
specjalista otolaryngolog
6476440