



dr hab. n. med. Kornel Szczygieski

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej

z Kliniknym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo- Twarzowej

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bernarda Poślednika

Tytuł pracy: „Wewnątrznosowa endoskopowa dekompresja oczodołów w orbitopatii Gravesa: wyniki leczenia i próba identyfikacji nowych biomarkerów choroby”

na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Promotor: dr hab. n. med. Mirosław Szczepański

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Poślednika podejmuje problematykę orbitopatii Gravesa, schorzenia o złożonym mechanizmie autoimmunologicznym i znaczącym wpływie na jakość życia pacjentów. Szacuje się, że orbitopatia Gravesa występuje u około 25–50% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, przy czym objawy kliniczne o znaczeniu funkcjonalnym rozwijają się u 3–5% chorych. Oczodołowa manifestacja choroby Gravesa-Basedowa, może prowadzić do upośledzenia funkcji narządu wzroku, trwałych deformacji oraz znacznego pogorszenia samopoczucia psychicznego i społecznego. W cięższych przypadkach dochodzi do neuropatii nerwu wzrokowego, kiedy to leczenie operacyjne staje się koniecznością. Ze względu na wieloaspektowy charakter tego schorzenia, obejmujący komponenty endokrynologiczne, okulistyczne, immunologiczne i chirurgiczne, orbitopatia Gravesa stanowi istotne wyzwanie interdyscyplinarne. Zagadnienie to zyskuje szczególne znaczenie w świetle rozwoju chirurgii endoskopowej, oferującej mniej inwazyjne techniki dekompresji oczodołu, oraz w kontekście rosnącego zainteresowania biomarkerami molekularnymi, które mogłyby umożliwić bardziej spersonalizowane podejście terapeutyczne i poprawę rokowania.

Rozprawa ma charakter cyklu publikacji i składa się z trzech prac: dwóch oryginalnych oraz jednej przeglądowej. W dwóch z publikacji Doktorant jest pierwszym autorem, co sugeruje jego wiodący udział w projektowaniu badań, analizie wyników oraz redakcji tekstów naukowych.

Dysertacja została przygotowana zgodnie z zasadami edytorskimi, zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz użytych skrótów, przegląd literatury, kopie publikacji, podsumowanie i wnioski oraz dokumentację formalną. Na uwagę zasługuje również bardzo dobra umiejętność pracy z literaturą naukową – Autor wykazał się znajomością aktualnych doniesień i właściwym ich kontekstem w odniesieniu do własnych badań, co świadczy o jego dojrzałości naukowej i kompetencjach w zakresie krytycznej analizy źródeł.

We Wstępie rozprawy omówiono szczegółowo patofizjologię orbitopatii Gravesa, w tym rolę fibroblastów oczodołowych, cytokin i czynników wzrostu, a także mechanizmy prowadzenia do neuropatii nerwu wzrokowego. Przedstawiono techniki chirurgicznej dekompresji oczodołu z uwzględnieniem dostępu endoskopowego oraz wymieniono możliwe powikłania

leczenia chirurgicznego. Jako rynchirurgowi- praktykowi zabrakło mi w tym rozdziale informacji na temat możliwości zastosowania techniki dekompresji zrównoważonej, obejmującej jednoczesną dekompresję przyśrodkowo- dolną przez podejście endoskopowe i dekompresję boczną przez dojście zewnętrzne. W piśmiennictwie światowym raportowano, że technika ta daje szansę zmniejszać pooperacyjne podwójne widzenie, zapobiegając asymetrycznemu przemieszczeniu już chorych mięśni zewnątrzgałkowych.

W kolejnym podrozdziale Doktorant przybliży aktualną wiedzę na temat biomolekularnych markerów Orbitopatii Gravesa. Wyjaśnia, że: białko HMGB1 (High Mobility Group Box 1) pełni funkcje prozapalne, które po uwolnieniu z komórek może działać jako alarmina aktywująca odpowiedź immunologiczną, a receptor RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products) jest receptorem rozpoznającym białko HMGB1. Aktywacja szlaku z udziałem opisanych markerów przyczynia się do wzmożonego stanu zapalnego, co może odgrywać istotną rolę w patogenezie i progresji orbitopatii Gravesa.

Na podstawie opisanych we Wstępie zagadnień, Autor podjął próbę oceny wyników leczenia operacyjnego metodą endoskopową oraz identyfikacji cząsteczek, które mogłyby stanowić podstawę przyszłej diagnostyki i oceny aktywności choroby.

W rozdziale Założenia i Cel pracy Doktorant formułuje hipotezy badawcze:

- Hipoteza 1: Wewnątrznosowa endoskopowa dekompresja oczodołu jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia orbitopatii Gravesa.
- Hipoteza 2: Poziomy HMGB1 i RAGE w tkankach oczodołu korelują z aktywnością orbitopatii i mogą pełnić funkcję biomarkerów choroby.

Następnie na podstawie hipotez Doktorant prawidłowo formułuje główne cele pracy, które obejmowały: ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wewnątrznosowej dekompresji oczodołu w leczeniu orbitopatii Gravesa oraz identyfikację i analizę ekspresji wybranych biomarkerów, w tym HMGB1 i RAGE, w kontekście aktywności i ciężkości choroby.

Badania przeprowadzono na grupie pacjentów z rozpoznaną orbitopatią Gravesa, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego metodą endoskopową z powodu nasilonych objawów klinicznych, takich jak neuropatia nerwu wzrokowego lub istotna kosmetyczna deformacja. Dane kliniczne i materiał biologiczny uzyskano od pacjentów operowanych w specjalistycznym ośrodku laryngologicznym. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgody Komisji Bioetycznych.

W rozdziale stanowiącym główną część Dysertacji umieszczono kopie opublikowanych artykułów naukowych Doktoranta:

pracę poglądową

Poślednik KB, Miskiewicz P, Jabłońska Pawlak A, Kantor I, Szczepański MJ. Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej. *Polski Merkuriusz lekarski*; 2019

oraz dwie prace oryginalne

Łacheta D, Poślednik KB, Czerwaty K, Ludwig N, Molińska – Glura M, Kantor I, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P, Głuszko A, Stopa Z, Brzost J, Szczepański MJ. RAGE and HMGB1 expression in orbital tissue microenvironment in Graves orbitopathy. *Mediators of Inflammation*. 2021

i

Poślednik KB, Czerwaty K, Ludwig N, Modlińska – Glura M, Jabłońska Pawlak A, Miskiewicz P, Kantor I, Dżaman K, Cyran AM, Szczepański MJ. Treatment results of endoscopic transnasal orbital decompression for Graves orbitopathy- a single center retrospective analysis in 28 orbits of 16 patients. *Journal of personalized Medicine*. 2022

Artykuł poglądowy podsumowuje aktualny stan wiedzy dotyczący leczenia chirurgicznego orbitopatii Gravesa, ze szczególnym uwzględnieniem metod minimalnie inwazyjnych. Przeanalizowano dane dotyczące skuteczności poszczególnych technik, ich powikłań oraz rokowań długoterminowych, ze szczególnym naciskiem na ocenę dostępu endoskopowego do oczodołu z jamy nosowej. Uwzględniono różnorodność wariantów anatomicznych oraz możliwe komplikacje śródoperacyjne. Autorzy zestawili wyniki badań porównawczych z metodami zewnętrznymi, wskazując m.in. na krótszy czas rekonwalescencji i niższe ryzyko powikłań kosmetycznych po zabiegach endoskopowych. Omówiono również perspektywy przyszłościowe, takie jak integracja technik chirurgii małoinwazyjnej z oceną biomarkerów molekularnych, co może prowadzić do bardziej spersonalizowanego podejścia terapeutycznego. Praca ta stanowi wartościowe źródło wiedzy dla klinicystów i chirurgów zajmujących się orbitopatią Gravesa oraz solidną podstawę teoretyczną dla pozostałych części dysertacji.

Pierwsza praca oryginalna, będąca wynikiem współpracy wieloosrodkowej, koncentruje się na analizie ekspresji błonowego receptora RAGE oraz uwalnianej z jąder komórkowych cząsteczki HMGB1 w tkankach oczodołu pobranych podczas zabiegów. Analizie poddano próbki tkanek z 36 oczodołów uzyskanych w czasie endoskopowych dekompresji, pochodzących od 23 pacjentów z orbitopatią Gravesa w różnych stadiach aktywności choroby. Materiał porównano z próbkami kontrolnymi uzyskanymi od 15 pacjentów bez chorób autoimmunologicznych, operowanych z innych wskazań (złamanie oczodołu). W badaniach zastosowano badanie immunohistochemiczne utrwalonych wcześniej bloków parafinowych i poddanych barwieniu hematoxylina i eozyną. Analizę statystyczną zależności między poziomami biomarkerów a aktywnością kliniczną orbitopatii Gravesa przeprowadził zawodowy statystyk. Autor wykazał, że poziom tych biomarkerów był znamienne wyższy u pacjentów z aktywną postacią choroby, co może sugerować ich potencjalną rolę nie tylko jako wskaźników aktywności, lecz także jako celów terapeutycznych. Wyniki te pozostają w zgodzie z obserwacjami innych autorów, m.in. Chen i wsp., którzy opisali zwiększoną ekspresję HMGB1 w różnych chorobach autoimmunologicznych, a także wskazali jej udział w

nasileniu odpowiedzi zapalnej. Podobnie autorzy tacy jak Yang i Anders wykazali, że kompleks HMGB1–RAGE może aktywować szereg szlaków prozapalnych, w tym NF- κ B, co może mieć znaczenie dla progresji orbitopatii Gravesa. W dyskusji przedstawiono możliwość wykorzystania HMGB1 i RAGE jako części zintegrowanego panelu molekularnego do prognozowania przebiegu choroby oraz jako potencjalne cele nowoczesnych terapii przeciwzapalnych. Autorzy podkreślają, że badanie ekspresji HMGB1 i RAGE w oczodole w kontekście orbitopatii Gravesa stanowi podejście nowatorskie, a dostępna literatura nie zawiera wcześniejszych analiz tych markerów w tym konkretnym wskazaniu klinicznym, co dodatkowo wzmacnia oryginalny i pionierski charakter przeprowadzonych badań.

W drugiej publikacji oryginalnej Autor dokonał analizy retrospektywnej 16 pacjentów (28 oczodołów) z orbitopatią Gravesa, którzy zostali zakwalifikowani do wewnątrznosowej dekompresji oczodołu ze wskazań okulistycznych i estetycznych. Kryteria włączenia obejmowały aktywną lub przewlekłą orbitopatię z objawami klinicznymi uzasadniającymi leczenie chirurgiczne. Dane zbierano retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej oraz badań okulistycznych, a ocenie poddano m.in. ostrość widzenia, wartość wytrzeszczu, pole widzenia oraz częstość powikłań pooperacyjnych. Ocenie poddano efektywność metody w aspekcie poprawy funkcji wzrokowej, zmniejszenia wytrzeszczu oraz redukcji objawów neuropatii nerwu wzrokowego. W badaniu wykazano znamienne poprawę parametrów okulistycznych przy minimalnej liczbie powikłań, co potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo procedury. Wyniki uzyskane przez Autora są zgodne z obserwacjami innych badaczy cytowanych w rozprawie, m.in. Leone i wsp., którzy podkreślali skuteczność metod endoskopowych w poprawie funkcji nerwu wzrokowego oraz zmniejszeniu wytrzeszczu przy zachowaniu niskiego ryzyka powikłań. Podobne wnioski prezentowali także Mourits i Berendschot, wykazując długoterminową stabilność efektów zabiegu i wysoką satysfakcję pacjentów. W dyskusji Autor odnosi wyniki do aktualnych standardów leczenia orbitopatii Gravesa i wskazuje przewagi dostępu endoskopowego, w tym ograniczenie ryzyka blizn i uszkodzeń powłok skórnych.

W tym miejscu za zasadne wydaje mi się podkreślenie znaczenia opublikowania wyników oryginalnych badań własnych w renomowanych i wysoko punktowanych czasopismach naukowych, recenzowanych przez międzynarodowy panel recenzentów, świadczy o ich istotności i dużej wartości merytorycznej.

W rozdziale Podsumowanie i Wnioski Autor Rozprawy podsumowuje i streszcza informacje zawarte w publikacjach. Zabrakło mi tutaj jednak jasno zdefiniowanych, ostatecznych wniosków odpowiadających na założone cele, popartych analizą uzyskanych wyników w przeprowadzonych badaniach.

Podsumowanie:

Rozprawa doktorska dr Krzysztofa Poślednika wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej orbitopatii Gravesa. Zdefiniowane przez Doktoranta cele zostały zrealizowane. Szczególnie warte podkreślenia jest nowatorskie podejście do analizy biomarkerów HMGB1 i

RAGE, których ekspresja w oczodole nie była dotąd szczegółowo badana w tym kontekście klinicznym. Zaprezentowane badania są rzetelne, dobrze zaplanowane i wykonane, a ich wyniki mogą mieć realne przełożenie na praktykę kliniczną. Na uwagę zasługuje również interdyscyplinarne ujęcie problematyki, łączące laryngologiczną chirurgię endoskopową, okulistykę, chirurgię szczękowo- twarzową, endokrynologię i immunologię, co świadczy o dojrzałości naukowej autora potrafiącego pracować we współpracy wielośrodkowej.

Uważam że przedstawiona mi do recenzji Rozprawa doktorska spełnia warunki 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 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.)

Na podstawie powyższej oceny wnioskuję o dopuszczenie dr Krzysztofa Poślednika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Krzysztof Poślednik', written over a light blue grid background.