



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

**Katedra i Klinika
Neurologii Wieku Rozwojowego**

60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
☎ (061) 8691255 fax: (061)8691553

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn

bstein@ump.edu.pl

UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
KATEDRA I KLINIKA
NEUROLOGII WIEKU ROZWOJOWEGO
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
tel. 61 869 12 55, fax 61 869 15 57

Poznań, dn. 20.07.2023r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Dominiki Śmiałek pt.: "Nowoczesne terapie padaczki lekoopornej u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym".

Autorka podjęła się opracowania interesującego i ważnego w neurologii dziecięcej tematu jakim jest ocena nowoczesnych sposobów leczenia lekoopornych napadów padaczkowych w przebiegu stwardnienia guzowatego.

Przebieg tego zespołu chorobowego, przyczyny, powikłania są znane i szeroko dyskutowane w literaturze przedmiotu. Jednak leczenie napadów padaczkowych i prewencja padaczki lekoopornej jest nadal istotnym problemem klinicznym. Stosowanie dotychczasowych rozwiązań w postaci dokładnego monitorowania zmian czynności bioelektrycznej mózgu i szybkiego włączenia do leczenia wigabatryny nie dla wszystkich chorych z rozpoznaniem stwardnienia guzowatym (TSC) przynosi zadowalający efekt. Dzisiaj, w dobie rozwijającej się medycyny personalizowanej/precyzyjnej oczekujemy jednak możliwości zastosowania celowanego leczenia, które jak w przypadku stwardnienia guzowatego, może modyfikować szlaki sygnałowe, w tym przypadku szlak mTOR.

Celem pracy, jaki postawiła sobie Doktorantka, a właściwie celami kilku opublikowanych już prac, była ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia padaczki w przebiegu TSC przy zastosowaniu inhibitorów szlaku mTOR u dzieci poniżej drugiego roku życia. Oprócz tego za cel postawiła sobie także analizę czynników ryzyka wystąpienia padaczki lekoopornej w tym zespole chorobowym.

Praca, którą przedstawiono mi do recenzji ma nowoczesny charakter pracy doktorskiej. Jest cyklem trzech prac: pogładowej i dwóch oryginalnych. We wszystkich z nich Doktorantka jest pierwszą Autorką. Wszyscy współautorzy przedstawili oświadczenia na temat zgody na przedłożenie tych prac jako części rozprawy doktorskiej. Suma punktów MNiSW publikacji wchodzących w skład tego cyklu wynosi 380, a punktacja IF = 14,374 pkt. Wkład pracy Doktorantki w przygotowanie zamieszczonych artykułów był znaczący. Autorka na początku rozprawy umieściła także wstęp, w którym przedstawiła podstawowe dane na temat patofizjologii, epidemiologii, objawów klinicznych i sposobów leczenia TSC. Ta część rozprawy została przygotowana zwięźle, poprawnie, w oparciu o najnowsze doniesienia.

Cele i założenia pracy zostały sformułowane poprawnie. Poszukiwanie czynników ryzyka padaczki lekoopornej w przebiegu TSC ma niezwykle ważne znaczenie nie tylko poznawcze ale może także przyczynić się do wskazania skutecznej terapii. Stosowanie takiej terapii w postaci inhibitorów mTOR w grupie małych dzieci to kolejny cel tej rozprawy.

Wszystkie te cele, w oparciu o dobrze przygotowany materiał kliniczny i metody badawcze, konsekwentnie zrealizowała i bardzo skrupulatnie przedstawiła wyniki tych badań w kolejnych zamieszczonych w tym cyklu pracach.

Praca zatytułowana: „*Risk Factors Associated with Refractory Epilepsy in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Systematic Review*” opublikowana w 2021r. w *Journal of Clinical Medicine* ma pogładowy charakter. W pracy tej Doktorantka z grupą współautorów podsumowuje stan wiedzy na temat czynników ryzyka wystąpienia lekoopornej padaczki u chorych z rozpoznaniem TSC. Analizie poddano 19 różnych publikacji. Wnioski z tych publikacji nie były zaskakujące. Czynniki ryzyka to mutacja w genie *TSC2*, wczesny wiek wystąpienia napadów zgięciowych i obecność guzków podkorowych. Większość czynników ryzyka ma niemodyfikowalny charakter. Publikacja ta jest jednak najnowszą analizą czynników ryzyka rozwoju padaczki lekoopornej w TSC.

Kolejne dwie prace zostały przygotowane na podstawie analizy rejestru chorych na TSC w dwóch ośrodkach w Polsce zajmujących się leczeniem dzieci z TSC: w Klinice Neurologii Dziecięcej WUM i Oddziału Neurologii i Egiptologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”.

W pracy zatytułowanej „*Safety of Sirolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex under Two Years of Age- A Bicenter Retrospective Study*” opublikowanej w 2023 r. w Journal of Clinical Medicine Doktorantka wraz z zespołem współautorów analizowała bezpieczeństwo stosowania inhibitorów szlaku mTOR (sirolimusu) w grupie dzieci poniżej drugiego roku życia. Praca ta ma o tyle pionierski charakter, że obserwacją objęto 21 osobową grupę dzieci poniżej 2rż. a nie opisy pojedynczych przypadków. Objawy niepożądane jak podaje miały niewielkie nasilenie i nie wymagały specjalnych interwencji terapeutycznych.

W kolejnej pracy „*Effect of mTOR Inhibitors in Epilepsy Treatment in Children with Tuberous Sclerosis Complex under 2 Years of Age*” opublikowanej w czasopiśmie Neurology and Therapy w 2023r. przedstawiono wyniki obserwacji skuteczności leczenia inhibitorami mTOR w dwóch grupach chorych z różnym okresem włączenia leczenia: przed wystąpieniem napadów lub po ich wystąpieniu. Metodologia doboru grupy porównawczej jest dobrze opisana i zaplanowana. Dzięki takim badaniom i obserwacjom Autorzy mają podstawy do wnioskowania o konieczności wnikliwej obserwacji czynników ryzyka rozwoju padaczki lekoopornej i wczesnego włączenia leczenia inhibitorów szlaku mTOR.

W części będącej omówieniem publikacji, które mają spójny charakter i są podsumowaniem wiedzy na temat czynników ryzyka rozwoju padaczki lekoopornej w przebiegu TSC oraz nowoczesnych sposobów leczenia wkradło się kilka nieprawidłowych sformułowań: „napady częściowo złożone, oraz napady częściowe” zamiast ogniskowe. Te sformułowania nie umniejszają wartości tej pracy. Zabrakło także wyjaśnienia czy stosowanie wigabatryny może mieć wpływ na szlak mTOR. Czy wigabatryna spełnia więc cechy leku stosowanego w ramach tzw. medycyny precyzyjnej?

Wnioski oddają w pełni odpowiedź na postawione cele z wyjątkiem wniosku nr 6, który ma raczej charakter komentarza do prowadzonych badań nad leczeniem TSC.

Piśmiennictwo jest aktualne, przygotowane zostało starannie.

Publikacje przedstawione jako cykl rozprawy doktorskiej to pozycje wartościowe. Prace te są przykładem dobrze przygotowanych i starannie oraz konsekwentnie przeprowadzonych badań i obserwacji nad potrzebą poszukiwania nowych metod leczenia TSC. Są przede wszystkim prezentacją informacji, w oparciu

o fakty i rzetelną ich analizę podkreślającą potrzebę szybkiego włączania leków zgodnie z założeniami medycyny precyzyjnej.

Rozprawę doktorską lek. med. Doroty Śmiałek oceniam bardzo dobrze. Praca ta została bardzo dobrze przygotowana i zrealizowana. Ma wiele walorów odkrywczych i poznawczych. Uzasadnia konieczność wnikliwych obserwacji chorych i włączania jak najszybciej leczenia w celu unikania rozwoju padaczki lekoopornej w przebiegu TSC.

Rozprawa spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.1668).

Stawiam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Doroty Śmiałek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Barbara Skibińska