

Recenzja rozprawy lek. med. Magdaleny Nity
na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
p.t. „Ocena bezpieczeństwa i skuteczności opatrunku biologicznego
w chirurgicznym leczeniu ran”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych autorstwa Pani lek. med. Magdaleny Nity dotyczy oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia ran u pacjentów cierpiących na pęcherzowe oddzielanie się naskórka (*Epidermolysis Bullosa*) przy pomocy złożonego opatrunku zawierającego komórki macierzyste. Termin *Epidermolysis Bullosa* obejmuje rodzinę rzadkich, w znacznej większości uwarunkowanych genetycznie schorzeń, których charakterystyczną cechą jest pojawianie się na skórze pęcherzy powodowanych przez nawet lekkie urazy mechaniczne. Bez wątpliwości przypadłości te są przyczyną ogromnych cierpień, tym bardziej że w większości przypadków objawy rozpoczynają się już w okresie niemowlęcym lub niewiele później i pozostają nieuleczalne przez całe życie pacjenta.

Forma rozprawy jest zgodna z aktualnymi wymogami stawianymi dysertacjom na stopień doktora. Zarazem jednak jej układ jest odmienny od ciągle najczęściej spotykanej w naszym kraju formy „samoistnego doktoratu”. Rozprawa doktorska Pani Magdaleny, złożona z autorskiego (nieopublikowanego) wstępu i czterech publikacji których doktorantka jest współautorem, przypomina medyczne dysertacje doktorskie z krajów skandynawskich, a także najczęstszy u nas obecnie format prac habilitacyjnych. W trzech z czterech z publikacji stanowiących integralną część rozprawy jest Pani doktorantka pierwszym, a w czwartej drugim autorem. Są to dwa doniesienia eksperymentalne, oraz dwie prace przeglądowe które zawierają odniesienia do eksperymentów przedklinicznych i klinicznych zespołu w skład którego Pani doktorantka wchodziła. Co istotne, do rozprawy dołączone są

oświadczenia wszystkich pozostałych współautorów wspomnianych publikacji określające udział każdego z nich, w ujęciu zarówno procentowym, jak i w odniesieniu do meritum. Z całokształtu tych oświadczeń wynika jednoznacznie, że wkład Pani doktorantki w sporządzenie wszystkich czterech publikacji był dominujący, a udział pozostałych autorów ograniczony był do mniej lub bardziej zaznaczonego wsparcia merytorycznego. Wszystkie cztery publikacje wchodzące w skład doktoratu ukazały się w wydawnictwach agnoleżycznych o randze międzynarodowej. Były to dwa czasopisma z Listy Filadelfijskiej (*Transplantation Proceedings* – 2 prace oraz *Dermatology and Therapy* – 1 praca) i rozdział w recenzowanej książce wydawnictwa *Intech* dotyczącej leczenia chorób rzadkich. W tej sytuacji jako recenzent rozprawy doktorskiej czuję się w dużym stopniu zwolniony z obowiązku merytorycznej oceny tej części rozprawy – bo skoro przed przyjęciem do publikacji prace te zostały ocenione przez recenzentów i recenzje niewątpliwie były pozytywne, to mnie pozostało zapoznać się z nimi dla poszerzenia mojej wiedzy w temacie tych prac.

Jeśli zaś chodzi o te części rozprawy Pani Magdaleny, które są niepublikowane, to muszę przyznać, że czytałem je z dużą przyjemnością. W szczególności część pierwsza, czyli Wstęp, jest zgrabnie skonstruowaną monografią wykraczającą tematycznie poza materiał zawarty w czterech publikacjach. Jest w nim zarysowana problematyka ran przewlekłych, które – jak trafnie zaznaczyła autorka – są ogromnym globalnym problemem medycyny. Podana jest tam spora ilość dobrze dobranych informacji związanych z tematyką rozprawy, w tym informacje o klasyfikacji ran przewlekłych i dane epidemiologiczne. O randze problemu zaświadcza przytoczona za autorytatywnym źródłem z literatury naukowej (pracą Martinego i współpracownicy w czasopiśmie *Annals of Epidemiology*, 2019) ocena, zgodnie z którą w 2015 roku problem ran przewlekłych dotyczył ponad 605 milionów pacjentów; oznaczało to 8,24% ludności świata, czyli co dwunastą osobę z populacji ogólnej. Co gorsza – jak słusznie podała Pani doktorantka – medycyna nie wypracowała dotychczas adekwatnych do rangi problemu metod leczniczych.

Przykładem szczególnie przykrych dla pacjentów ran przewlekłych są rany w przebiegu pęcherzykowego oddzielania się naskórka (*Epidermolysis Bullosa*). Takie właśnie rany i próba opracowania nowatorskiej metody ich leczenia stały się głównym tematem pracy doktorskiej Pani Magdaleny. Doktorat jest wynikiem udziału autorki w pracach dotyczących rozwoju produktu medycznego terapii zaawansowanej na potrzeby leczenia chirurgicznego ran przewlekłych w *Epidermolysis Bullosa* oraz owrzodzeń troficznych kończyn dolnych

u chorych z niewydolnością naczyniową, prowadzonych w ramach realizacji projektu Strategmed. Prace te były wykonywane przez duży zespół, w ramach którego Pani doktorantka wykonywała chirurgiczne wrzepianie tego opatrunku, zwanego BIOOPA, pacjentom i wykonywała obserwacje efektów klinicznych tej procedury. W Rozdziale 1 wstępu, na początku strony 11 autorka stwierdziła wręcz, że *EB jest przyczyną poszukiwania skutecznych sposobów leczenia ran przewlekłych*, co dla mnie wygląda na skrót myślowy. Przypuszczam, że pod tym sformułowaniem kryje się empatia autorki – chęć niesienia pomocy bardzo cierpiącym młodym pacjentom, ale także założenie, że rany w przebiegu tego strasznego schorzenia mogą być uznane za model najtrudniej gojących się ran przewlekłych. Jeśli więc dla nich opracuje się choćby w niewielkim stopniu skuteczną terapię, to takie rozwiązanie będzie mogło znaleźć zastosowanie także w zastosowaniu do innych rodzajów ran przewlekłych. Rzeczywiście założenie to wydaje się słuszne, gdyż opatrunek BIOOPA okazał się skuteczny także u dziesięciu pacjentów z owrzodzeniami żyłnymi.

Wyniki uzyskane podczas realizacji tego niezmiernie ambitnego projektu są bardzo ciekawe i – moim zdaniem – Pani doktorantce oraz wszystkim uczestnikom tych badań należą się gratulacje z tytułu niebagatelnego osiągnięcia, jakim jest opracowanie technologii skomplikowanego produktu terapii zaawansowanej, opatrunku BIOOPA zawierającego allogeniczne komórki macierzyste uzyskane z galarety Whartona. Jak wynika z zestawienia w opublikowanej w ubiegłym roku pracy przeglądowej, której Pani doktorantka jest pierwszym autorem, jest to jeden z czterech produktów terapii zaawansowanej rozwijanych obecnie jako złożone substytuty skóry do leczenia ran przewlekłych, w tym ran u pacjentów z *Epidermolysis Bullosa*. Pozostałe trzy produkty są już dostępne komercyjnie, gdyż są wytwarzane i oferowane przez firmy o zasięgu światowym. W trakcie obrony doktoratu byłbym zobowiązany za przedstawienie informacji o możliwości dalszego rozwoju i komercjalizacji technologii BIOOPA, w której powstaniu Pani Magdalena w tak istotnym stopniu uczestniczyła.

Nikt nie jest doskonały, toteż i Pani doktorantce można wytknąć pewne błędy – chociaż muszę przyznać, że nie znalazłem ich wiele. Wielokrotnie i błędnie podaje Ona nazwę „galareta Whortona” (przez „o”), podczas gdy prawidłowa pisownia nazwiska odkrywcy tej szczególnego typu tkanki łącznej jest „Wharton” (przez „a”). Także, na str. 19, podając numer pod którym badanie kliniczne I/II fazy opatrunku BIOOPA zostało zarejestrowane w europejskiej bazie badań klinicznych Pani doktorantka popełniła błąd w pisowni, gdyż baza ta nie nazywa się „EDURA”, lecz „EUDRA” – co jest akronimem *European Union Drug*

Regulating Authorities Clinical Trials Database. Jednak te literówki w najmniejszym stopniu nie zmieniły mojej bardzo pozytywnej oceny tej pracy doktorskiej.

Podsumowując, uważam że rozprawa doktorska Pani Magdaleny Nity spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w dziedzinie 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.).

W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zarazem, ze względu na kluczową rolę, jaką Pani doktorantka najwidoczniej odegrała w przygotowaniu publikacji stanowiących podstawę Jej rozprawy doktorskiej - wnioskuję o wyróżnienie tego doktoratu.

Warszawa, 10.01.2022