



UNIwersYTET
MEDYCZNY
W ŁÓDZI

Akceptuję
[Signature]

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii
I Katedry Pediatrii

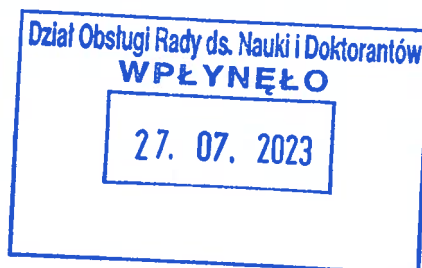
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. 42 61 77 791, fax 42 61 77 798

Łódź, dn.24.07.2023

Dr hab. n. med. Joanna Trelińska
Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii
I Katedra Pediatrii UM w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź



**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Dominiki Śmiełek
pt. „Nowoczesne terapie padaczki lekoopornej u pacjentów ze stwardnieniem
guzowatym”**

Stwardnienie guzowate (TSC) jest chorobą wielonarządową, charakteryzującą się rozwojem łagodnych guzów zlokalizowanych m. in. w sercu, mózgu, nerkach. Objawy kliniczne TSC i związana z nimi największa chorobowość dotyczą głównie zaburzeń neurologicznych takich jak: padaczka, autyzm, czy upośledzenie umysłowe. Z kolei wczesny początek napadów padaczkowych oraz lekooporność padaczki nasila ryzyko niepełnosprawności intelektualnej. Dlatego wczesna diagnoza padaczki oraz nowoczesne i skuteczne leczenie napadów drgawkowych u pacjentów z TSC może się przełożyć na lepszy rozwój intelektualny dzieci ze stwardnieniem guzowatym.

Właśnie szczegółowa analiza czynników ryzyka rozwoju padaczki lekoopornej oraz nowe możliwości terapeutyczne u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym są przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej.

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego powierzyła mi rolę recenzenta rozprawy doktorskiej Pani Dominiki Śmiełek.

Rozprawę lek. Dominiki Śmiełek otrzymałam w postaci cyklu trzech publikacji dotyczących zagadnień nowoczesnej terapii padaczki lekoopornej u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, a zwłaszcza u dzieci poniżej drugiego roku życia. W pracy zamieszczono wykaz skrótów, streszczenie w języku polski oraz angielskim, jak

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. (042) 617 77 50

fax. (042) 617 77 98

www.pediatria.umed.pl



również wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, bibliografię oraz opinię Komisji Bioetycznej. Dodatkowo, przedstawiono podpisane przez wszystkich współautorów formularze zgody na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej Kandydatki.

We wstępie Autorka omawia symptomatologię oraz kryteria rozpoznania stwardnienia guzowatego, zagadnienia związane z wystąpieniem padaczki oraz jej leczeniem, a także rolę inhibitorów szlaku mTOR w leczeniu TSC.

Dokumentację realizacji rozprawy doktorskiej stanowi cykl prac, na który składały się następujące publikacje:

1. Miszewska D, Sugalska M, Józwiak S.: Risk Factors Associated with Refractory Epilepsy in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Nov 24;10(23):5495. doi: 10.3390/jcm10235495.
2. Śmiałek D, Józwiak S, Kotulska K.: Safety of Sirolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex under Two Years of Age – A Bicenter Retrospective Study. *J Clin Med.* 2023 Jan 3;12(1):365. doi: 10.3390/jcm12010365.
3. Śmiałek D, Kotulska K, Duda A, Józwiak S.: Effect of mTOR Inhibitors in Epilepsy Treatment in Children with Tuberous Sclerosis Complex Under 2 Years of Age. *Neurol Ther.* 2023 Jun;12(3):931-946. doi: 10.1007/s40120-023-00476-7. Epub 2023 Apr 21.

Pierwsza publikacja jest pracą poglądową, a kolejne dwie to prace oryginalne. Wszystkie trzy prace opublikowano w czasopismach anglojęzycznych ze współczynnikiem oddziaływania odpowiednio: 4,964; 4,964; 4,446 (łącznie punktacja 14,374). We wszystkich tych publikacjach lek. Dominika Śmiałek jest pierwszym autorem.

W pierwszej pracy, która dotyczy analizy czynników ryzyka rozwoju padaczki lekoopornej u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, Autorka przeprowadziła systematyczny przegląd najnowszej literatury według wytycznych PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses), przy użyciu kryteriów

PICOS (Population, Intervention, Comparators, Outcome measure, Study design). Pozwoliło to na wyselekcjonowanie 19 pełno tekstowych artykułów, które zostały poddane dalszej analizie. Oceniono wpływ następujących czynników na rozwój padaczki lekoopornej: rodzaj mutacji genetycznej (*TSC1* vs *TSC2* lub NMI), typ napadów drgawkowych i czas ich wystąpienia, typ oraz głębokość zaburzeń neuropsychicznych, typ zmian opisanych w badaniach obrazowych mózgu (MRI/CT), zmiany w EEG, rodzaj terapii. W interesującej dyskusji Doktorantka szczegółowo i wszechstronnie omawia znaczenie poszczególnych czynników ryzyka, a w podsumowaniu podkreśla znaczenie prewencyjnego leczenia przeciwdrgawkowego w zapobieganiu padaczki lekoopornej. Praca ta stanowi bardzo interesujące wprowadzenie do dalszych części badań Autorki.

Publikacja 2 i 3 dotyczy zastosowania inhibitorów szlaku mTOR u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym poniżej drugiego roku życia w aspekcie bezpieczeństwa rapamycyny w tej grupie wiekowej (praca nr 2) oraz skuteczności obu inhibitorów mTOR (sirolimus, ewerolimus) w leczeniu padaczki (praca nr 3). Autorka wykazała, że sirolimus jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym u niemowląt i dzieci poniżej drugiego roku życia. Powikłania mają najczęściej łagodny przebieg, a do najczęstszych należy niedokrwistość, hiperlipidemia i nadpłytkowość. Jest to niezwykle ważna obserwacja w kontekście konieczności wieloletniej terapii tej grupy chorych. Z kolei w pracy nr 3, Doktorantka oceniła wpływ inhibitorów mTOR na przebieg padaczki u dzieci z TSC. W pracy uwzględniono dwie grupy pacjentów: bez napadów padaczkowych w momencie rozpoczęcia terapii mTORi oraz z objawową padaczką poprzedzającą rozpoczęcie leczenia mTORi. Wykazała, że inhibitory szlaku mTOR poprawiają kontrolę napadów zarówno podane prewencyjnie, jak również w padaczce już rozpoznanej. Najmłodsze dzieci z TSC mogą odnieść korzyść z leczenia zarówno sirolimusem, jak i ewerolimusem, poprzez zahamowanie aktywności drgawkowej i obniżenie ryzyka rozwoju padaczki lekoopornej.

Na zakończenie Doktorantka sformułowała 6 wniosków, które podsumowują wyniki uzyskane w cyklu publikacji.

Reasumując, przedstawiony mi do recenzji cykl prac oceniam wysoko, zarówno pod względem merytorycznym, poprawności zaplanowania badań oraz ich przeprowadzenia, jak również pod względem ogólnej formy i organizacji treści.

W podsumowaniu stwierdzam, że ta bardzo wartościowa rozprawa jest świadectwem, iż Doktorantka wykazała umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych i badawczych, wykazując potrzebną do tego wiedzę, jak i przygotowanie teoretyczne w zakresie zagadnień, których rozprawa dotyczy. Praca stanowi dowód, iż Autorka w kompetentny sposób zgromadziła wyniki swoich obserwacji oraz w dojrzały sposób je zweryfikowała. Wymiernym rezultatem badań były publikacje, z pewnością poddane wnikliwej ocenie przez recenzentów, w takich czasopismach jak *Journal of Clinical Medicine* oraz *Neurology and Therapy*.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje teoretyczną wiedzę Doktorantki w zakresie odpowiedniej dyscypliny naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz.1668).

Mam więc zaszczyt i przyjemność wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Dominiki Śmiałek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na nowatorski i niezwykle ważny klinicznie aspekt przeprowadzonych badań uważam, że rozprawa zasługuje na wyróżnienie.

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii
I Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
tel. 42 61 77 791, fax 42 61 77 798

Dr hab. n. med. Joanna Trelńska
specjalista chorób dzieci
hematologii i onkologii dziecięcej
2 621 618

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
tel. (042) 617 77 50
fax. (042) 617 77 98

www.pediatria.umed.pl

