

Znak: KiKNDz/JP/49/2023

Katowice / 07.08.2023

Recenzja

**Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Dominiki Śmiałek**

**pt. „Nowoczesne terapie padaczki lekoopornej u pacjentów ze
stwardnieniem guzowatym”**

Padaczka w stwardnieniu guzowatym (*tuberous sclerosis complex, TSC*) występuje u 80-90% pacjentów. 80% z nich doświadcza początku napadów padaczkowych poniżej 2 roku życia. W związku z możliwym lekoopornym przebiegiem padaczki, u 30% pacjentów z TSC, trwa poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych oraz ich naukowa weryfikacja. Praca doktorska lek. med. Dominiki Śmiałek porusza ten ważny temat, poddając analizie możliwość zastosowania, z uwzględnieniem ewentualnych objawów niepożądanych, inhibitorów szlaku mTOR w leczeniu padaczki lekoopornej w TSC.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Przedstawioną do oceny rozprawę doktorską rozpoczynają zamieszczone w języku polskim i angielskim *wykaz stosowanych skrótów, streszczenie*, po których umieszczony jest *wstęp, założenia i cel pracy* oraz *kopie opublikowanych prac stanowiących pracę doktorską*. Jest to monotematyczny cykl trzech artykułów (praca pogładowa, dwie prace oryginalne), w których lek. med. Dominika Śmiałek (wcześniejsze nazwisko: Miszewska) jest pierwszym autorem. Publikacja pt. "Risk Factors Associated with Refractory Epilepsy in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Systematic Review" pojawiła się w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine (JCM)* w 2021r (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) o wskaźniku oddziaływania IF=4,964. Kolejny artykuł pt. "Safety of Sirolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex under Two Years of Age-A Bicenter Retrospective Study" (Śmiałek D, Józwiak S,

Katedra i Klinika
Neurologii Dziecięcej
SUM w Katowicach

40-752 Katowice,
ul. Medyków 16

Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
tel.: (+48 32) 207-16-01

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32)207-16-00

fax: (+48 32) 207-16-15
neurdziec@sum.edu.pl



Katedra i Klinika
Neurologii Dziecięcej
SUM w Katowicach

40-752 Katowice,
ul. Medyków 16

Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
tel.: (+48 32) 207-16-01

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32)207-16-00

fax: (+48 32) 207-16-15
neurdziec@sum.edu.pl

Kotulska K. J Clin Med. 2023 Jan 3;12(1):365. doi: 10.3390/jcm12010365) został opublikowany w tym samym czasopiśmie *JCM*. Ostatnią pracą z cyklu zatytułowaną "Effect of mTOR Inhibitors in Epilepsy Treatment in Children with Tuberous Sclerosis Complex Under 2 Years of Age" (Śmiałek D, Kotulska K, Duda A, Józwiak S. *Neurol Ther*. 2023 Jun;12(3):931-946. doi: 10.1007/s40120-023-00476-7) zamieszczono w *Neurology and Therapy (Neurol Ther)* objętym ewaluacją ze współczynnikiem oddziaływania IF=3,7. Sumaryczny IF cyklu wynosi 14,374, a w punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN)- 380pkt.

We wstępie pracy Autorka w sposób syntetyczny i przejrzysty przedstawia diagnostyczne kryteria kliniczne stwardnienia guzowatego, problem padaczki w stwardnieniu guzowatym oraz znaczenie inhibitorów mTOR w leczeniu TSC (wyniki badań EXIST-1, EXIST-3).

Pierwsza z publikacji, będąca przeglądem systematycznym przeprowadzonym zgodnie z kryteriami PRISMA, wykazała, że istnieją trzy najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju padaczki lekoopornej u pacjentów z TSC, do których należą: mutacja w genie *TSC2*, napady zgięciowe oraz większa liczba guzków korowych. Głównym czynnikiem limitującym brak przeprowadzenia metaanalizy była rozbieżna definicja padaczki lekoopornej w poszczególnych badaniach poddawanych analizie.

Kolejne dwie publikacje będące pracami oryginalnymi zostały przygotowane retrospektywnie na bazie danych medycznych 529 pacjentów z TSC pochodzących z dwóch ośrodków klinicznych: Oddziału Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie oraz Kliniki Neurologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest to jedyna tak duża baza pacjentów z TSC w Polsce. W pracy zatytułowanej "Safety of Sirolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex under Two Years of Age-A Bicenter Retrospective Study" analizie retrospektywnej poddano działania niepożądane związane z zastosowaniem sirolimusu u 21 pacjentów poniżej 2rż (urodzonych pomiędzy 2008 a 2022 rokiem). U wszystkich leczonych pacjentów wystąpiły objawy niepożądane, spośród których najczęstszymi były: anemia, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz nadpłytkowość o niewielkim lub średnim nasileniu.

W drugiej pracy oryginalnej "Effect of mTOR Inhibitors in Epilepsy Treatment in Children with Tuberous Sclerosis Complex Under 2 Years of Age" grupa badana została podzielona na dwie podgrupy. Pierwszą z nich stanowiło 9 pacjentów (42,86%) leczonych prewencyjnie wigaBATryną zanim pojawiły się napady padaczkowe (grupa G0). U większości z nich napady pojawiły się



Katedra i Klinika
Neurologii Dziecięcej
SUM w Katowicach

40-752 Katowice,
ul. Medyków 16

Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
tel.: (+48 32) 207-16-01

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 207-16-00

fax: (+48 32) 207-16-15
neurdziec@sum.edu.pl

podczas obserwacji jako zdarzenia jednorazowe, a u pacjentów nie rozwinęła się aktywna padaczka. Pojawienie się napadów mogło pokrywać się z typowym wiekiem wystąpienia padaczki u pacjentów z TSC, ponieważ ponad 60% z nich doświadcza pierwszego napadu padaczkowego w pierwszym roku życia. Około 77% badanych z grupy G0 nie prezentowało napadów padaczkowych w momencie zakończenia obserwacji. Drugą to 12 pacjentów (57,14%) z napadami padaczkowymi w miesiącu poprzedzającym zastosowanie inhibitorów mTOR (grupa G1). Wyjściową przyczyną do zastosowania mTORi były: guz SEGA (N=13), rhabdomyoma serca (N=7), angiomyolipoma nerek (N=1), padaczka (N=7), hamartoma siatkówki (N=1), u sześciu pacjentów przyczyna mTORi była złożona. Wszyscy pacjenci otrzymywali mTORi jako terapię dodaną do standardowych leków przeciwnapadowych (w grupie G0- 7 pacjentów było leczonych wigabatryną, w grupie G1- innymi stosowanymi lekami były: wigabatryna, kwas walproinowy, levetiracetam, lamotrygina, karbamazepina, clobazam. W grupie badanej 18 pacjentów otrzymywało sirolimus, 3 everolimus. W grupie G1 zmniejszenie średniej liczby napadów było istotne statystycznie (P=0,031). Wczesne podanie mTORi, przed 2 rokiem życia, może opóźnić wystąpienie napadów i zmniejszyć ich nasilenie, co sugerują wyniki przeprowadzonego przez Doktorantkę badania.

Czynnikiem limitującym wartość prowadzonych badań, jak krytycznie podkreśla Autorka dyzertacji, z czym trudno się nie zgodzić, jest jego retrospektywny charakter oraz liczebność badanej grupy. Z drugiej strony możliwość stworzenia większej homogenicznej grupy pacjentów w tym schorzeniu jest ograniczona. Dowodem na to jest analiza piśmiennictwa naukowego poruszanego tematu, gdzie wspomniana grupa badana jest jedną z większych.

Dysertację kończą: załączona bibliografia, skan opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym aprobującej przeprowadzenie badań klinicznych oraz oświadczenia współautorów prac, bezspornie wykazujące zasadniczy udział lek. med. Dominiki Śmiałek w przeprowadzonych badaniach.

Podsumowanie i uwagi recenzenta

Dyzertacja została opracowana w nowym trybie prezentacji monotematycznego dorobku naukowego. Wszystkie załączone prace



Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Katedra i Klinika
Neurologii Dziecięcej
SUM w Katowicach

40-752 Katowice,
ul. Medyków 16

Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
tel.: (+48 32) 207-16-01

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 207-16-00

fax: (+48 32) 207-16-15
neurdziec@sum.edu.pl

uzyskały pozytywne opinie recenzentów, a publikujące je czasopisma znajdują się na liście MNiSW (łączna wartość punktowa=380pkt) oraz są oceniane współczynnikiem oddziaływania (IF) o łącznej wartości 14, 374 .

Doktorantka wykazała się niezwykle dojrzałym i kompetentnym podejściem do postawionych celów badawczych, prawidłowo przeprowadzając proces analizy naukowej i dokumentując go zgodnie z przyjętymi zasadami.

W pracach oryginalnych z cyklu cel pracy, materiał i metodykę oraz wyniki przedstawiono szczegółowo w formie opisowej, a częściowo w tabelarycznej. W każdym przypadku zarówno wstęp, jak i dyskusja były adekwatne do przedstawionych wyników. Prace zawarte w cyklu zostały napisane zgodnie z wytycznymi dla prac naukowych, co czyni je przejrzystymi i łatwymi do interpretacji dla czytającego. Analizując piśmiennictwo, Doktorantka trafnie i krytycznie porównuje swoje własne spostrzeżenia z wynikami innych autorów. Rozprawa wskazuje również na bardzo szeroką wiedzę dotyczącą stwardnienia guzowatego, umiejętność połączenia praktyki klinicznej z wnikliwą analizą naukową.

Rozprawa jest pracą wyróżniającą się, ze względu na swoją wartość kliniczną. Godny uwagi jest logiczny, precyzyjny opis oraz przedstawienie problemu i wyników własnych badań w dwóch prezentowanych badaniach retrospektywnych. Na szczególne podkreślenie zasługują elementy poznawcze wynikające z pracy, mające niewątpliwe znaczenie dla praktyki klinicznej.

Rozprawa doktorska lek. med. Dominiki Śmiałek spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U.2018 poz. 1668) i w związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie lek. Dominiki Śmiałek do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowie w dyscyplinie nauki medyczne. Z uwagi na wysokie walory merytoryczne pracy przedstawionej do oceny **wniosuję o jej wyróżnienie.**

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Specjalista pediatrii
Specjalista neurologii dziecięcej
Specjalista pediatrii metabolicznej
1057039