



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

Poznań, dn. 10.11.2023r.

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Magdaleny Kaczorowskiej-Frontczak
pt.: "Charakterystyka immunologicznych biomarkerów padaczki lekoopornej i
odpowiedzi na leczenie immunomodulujące z użyciem syntetycznego analogu
ACTH u dzieci".**

Autorka podjęła się opracowania interesującego i ważnego w neurologii dziecięcej tematu jakim jest poszukiwanie biomarkerów padaczki lekoopornej i efektów leczenia immunomodulującego z użyciem syntetycznego ACTH. Wybór tego tematu w dobie potrzeby precyzyjnego określenia nie tylko etiologii padaczek ale i konieczności znajomości tzw. biomarkerów-wskaźników, które mogą ułatwić nie tylko diagnostykę ale i ocenę skuteczności stosowanej terapii, jest istotny.

Padaczka lekooporna to temat, z którym klinicyści i naukowcy mierzą się od kilkudziesięciu lat mimo znacznego postępu w dziedzinie poszukiwania nowych terapii. Szczególnie często lekooporne napady, które wiążą się z ryzykiem rozwoju niepełnosprawności intelektualnej i innych powikłań, dotyczy populacji małych dzieci. Stąd wybór tematyki badań jest niezwykle istotny i aktualny.

Celem pracy, jaki postawiła sobie Doktorantka była ocena immunologicznych markerów lekooporności padaczki i czynników prognostycznych efektów działania ACTH oraz próba określenia potencjalnych mechanizmów działania syntetycznego analogu ACTH. Wśród tzw. szczegółowych celów wymienia także pytania o występowanie ewentualnych „fenotypów immunologicznych” chorych na padaczkę lekooporną i tych którzy odpowiadają na terapię ACTH. Formułuje także hipotezy

badawcze dotyczące oceny profilu cytokin i chemokin zapalnych u chorych na padaczkę i niechorujących na padaczkę oraz zmian profilu tych markerów podczas leczenia ACTH.

Praca, którą przedstawiono mi do recenzji ma tradycyjny charakter pracy doktorskiej. Została przygotowana starannie. Składa się z dobrze przygotowanych poszczególnych części. Praca liczy 90 stron, umieszczono także spis rycin, tabel, wykaz skrótów oraz piśmiennictwo.

Doktorantka we wstępie przedstawia dane dotyczące definicji, klasyfikacji epidemiologii i etiologii padaczki i jej lekoopornej postaci. Poza tym omówiła metody leczenia padaczki. Ważną częścią wstępu tej dysertacji jest rozdział poświęcony immunologicznym aspektom padaczki. Autorka w sposób precyzyjny przedstawia informacje dotyczące zmian immunologicznych wynikających z obserwacji klinicznych i w eksperymentalnych modelach padaczki. Opiera się na dobrze dobranym piśmiennictwie. Oddzielną część wstępu poświęca przedstawieniu danych na temat immunomodulujących preparatów wykorzystywanych w leczeniu padaczki. Szeroko opisuje leczenie przy stosowaniu ACTH sięgając do pozycji uznanych w piśmiennictwie naukowym.

Cele i hipotezy badawcze pracy zostały sformułowane poprawnie. Pierwsze z nich, tak jak i temat pracy, to wykazanie czy też poszukiwanie ewentualnych markerów lekooporności, poznanie mechanizmów immunologicznych działania ACTH z jednoczesną oceną czynników skuteczności tej terapii. Ważnym i interesującym jest cel, w którym Autorka planuje wytypowanie charakterystycznych fenotypów jak nazywa „immunologicznych” padaczki lekoopornej i skuteczności leczenia immunomodulującego. Formułuje także hipotezy badawcze, w których zadaje pytanie dotyczące różnic profili cytokin i chemokin zapalnych w grupie chorych na padaczkę lekooporną i osób zdrowych a także wpływu ACTH na profil tych markerów. Już lektura tych założeń czyni pracę niezwykle interesująca i ambitną.

Wszystkie te cele, w oparciu o dobrze przygotowany materiał kliniczny i metody badawcze, konsekwentnie zrealizowała i bardzo skrupulatnie przedstawiła wyniki tych badań. W części poświęconej przedstawieniu metodologii badań Doktorantka podała dokładne informacje na temat rekrutacji dzieci do badania. Precyzyjnie omawia kryteria włączenia do grupy badanej i kontrolnej. W części omawiającej metody

badania nie zapomina o badaniu podmiotowym i przedmiotowym chorych i o badaniach pomocniczych zwłaszcza dotyczących pomiarów stężenia cytokin.

Metody statystyczne użyte do analizy wyników są poprawne.

Wyniki swoich badań Autorka przedstawiła szczegółowo wykorzystując liczne tabele i wykresy, które są przygotowane starannie i poprawnie. Taki sposób prezentacji wyników znacznie ułatwia ich analizę i ocenę. Ta ocena dotyczy zarówno prezentacji badanych grup jak i analizy wyników w części „Analiza porównawcza”. Doktorantka omawia oddzielnie występowanie istotnych statystycznie różnic w stężeniu cytokin między dwiema grupami kontrolnymi, których analiza w tej pracy jest niezwykle cenna. Dokonując oceny zmian stężeń badanych markerów podkreśla występowanie różnicy istotnej statystycznej w stężeniu MCP-1 w grupie kontrolnej, dwukrotnie wyższą wartość u dzieci niechorujących na padaczkę. Analiza stężeń cytokin przed leczeniem ACTH pokazuje różnice w stężeniach IL-1, IL-8, MIP-1alfa. Kolejnych analiz dokonano w różnym czasie po włączeniu ACTH. Autorka także szczegółowo opisuje te dane korelując to ze stopniem redukcji napadów padaczkowych. Ważne są także dane, które podaje jako wyniki odległej obserwacji, a mianowicie różnice w stopniu redukcji częstości napadów w zależności od wyjściowej wartości stężeń IL-1. Analizowała także wartości stężeń cytokin pod wpływem leczenia lewetyracetamem, które okazały się niższe dla IL-10 oraz IFN-gamma a wyższe dla TNF-alfa, oraz niższe MPI-1 u leczonych walproinianami.

W przedstawionej do oceny rozprawie umieszczono także „Podsumowanie wyników”. W przejrzysty sposób Autorka zwraca uwagę na różnice w wynikach obserwowanych grup chorych. Analizując hipotezy zerowe wykazała, że profil cytokin i chemokin zapalnych nie różnił się między chorymi na padaczkę nielekooporną a niechorującymi na padaczkę. Podobnie również odrzucono hipotezę na temat wpływu ACTH na profil cytokin i chemokin zapalnych. A może to związane jest z badaniem u chorych o różnej etiologii padaczki? Ważne dane wynikające z tej pracy to min. wykazanie zmienności stężeń białka chemotaktycznego monocytów (MCP-1) w trakcie terapii ACTH, co może świadczyć o jego udziale w mechanizmie działania takiego leczenia. Poza tym wysokie stężenia IL-10 mogą być markerem wrażliwości na stosowanie leczenia ACTH.

Dyskusja jest mocą stroną tej dysertacji, mimo jej zwięzłego charakteru. Doktorantka analizuje aktualne, dobrze dobrane piśmiennictwo i porównuje je ze swoimi wynikami.

Wnioski są sformułowane poprawnie. Mogą też mieć istotne znaczenie jako potencjalne markery lekooporności padaczki oraz ewentualnej skuteczności na stosowanie leczenia immunomodulującego.

Piśmiennictwo, obszerne, ale aktualne zostało przygotowane w sposób niekonsekwentny. Przyjęto różny, niejednakowy sposób prezentacji cytowanych prac.

Doktorantka nie ustrzegła się także pewnych błędów nazewniczych. Na stronie 17 używa określenia „leki przeciwpadaczkowe”. Proponuję na przyszłość stosowanie już nazwy „leki przeciwnapadowe” (ASM-antiseizure medication), co dokładniej oddaje ich działanie. W prezentowanych zapisach czynności bioelektrycznej mózgu opisano zmiany o typie hysarytmii i obecność wrzecion snu. Nie nazwano jakich?

Rozprawę doktorską lek. med. Magdaleny Kaczorowskiej-Frontczak oceniam bardzo dobrze. Jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego o nowotarskim charakterze i jednocześnie może być wykorzystana jako wskazówka praktyczna. Praca ta została bardzo dobrze przygotowana i zrealizowana. Ma wiele walorów odkrywczych i poznawczych. Uzasadnia też konieczność dalszych poszukiwań mechanizmów immunologicznych padaczek. Doktorantka wykazała się dobrą wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością prowadzenia pracy naukowej

Stawiam wniosek do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Kaczorowskiej-Frontczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Barbara Steinborn

Prof. dr hab. n. med.
Barbara Steinborn