



Katowice, 01.02.2023

Ocena

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Mateusza Mieczkowskiego, asystenta Oddziału Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pt. „Translacja wyników badań nad zwierzęcymi modelami ran na ich zastosowanie w praktyce klinicznej gojenia ran u pacjentów z cukrzycą”

Wobec narastającej liczby chorych na cukrzycę typu drugiego, a szacuje się, że do roku 2045 liczba chorych na cukrzycę może przekroczyć 800 milionów na świecie, przewlekłe powikłania cukrzycy (w tym trudno gojące się rany obserwowane u nawet u 20% chorych) stanowiąc będą istotny problem epidemiologiczny i wyzwanie dla klinicystów.

Dlatego za bardzo trafny należy uznać wybór tematu rozprawy doktorskiej lekarza Mateusza Mieczkowskiego, który jako cel postawił sobie stworzenie takiego zwierzęcego modelu rany przewlekłej, który wiernie odzwierciedlałby warunki panujące w ludzkiej tkance chorego na cukrzycę, a następnie ocenę skuteczności dwóch form terapeutycznych w aspekcie procesu gojenia „przygotowanej” wcześniej rany.

Przedstawiona do oceny rozprawa składa się z trzech opublikowanych i spójnych tematycznie prac (o łącznym IF 9,457) opatrzonych odpowiednim komentarzem w postaci wstępu i podsumowania. Całość uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, spis skrótów oraz spis trzynastu pozycji piśmiennictwa użytego we wstępie. Prace zostały opublikowane odpowiedni w roku 2015, 2021 i 2022. Doktorant jest pierwszym autorem 2 anglojęzycznych prac oryginalnych opublikowanych na łamach *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity-Targets and Therapy* oraz *International Journal of Molecular Sciences*; drugim autorem polskojęzycznej pracy oryginalnej opublikowanej na łamach *Leczenia Ran*. Przedstawił również oświadczenia wszystkich współautorów, w których wyrazili oni zgodę na

przedłożenie wymienionych trzech prac, jako części rozprawy doktorskiej. Wszystkie oświadczenia zawierają stwierdzenia o możliwości wyodrębnienia samodzielnego współautorskiego wkładu lek. Mateusza Mieczkowskiego w opracowanie koncepcji, zebranie materiału oraz opracowanie i interpretację wyników poszczególnych prac. Z oświadczeń wynika jednoznacznie, że udział Doktoranta we wszystkich trzech pracach był wiodący.

W pracy nr 1, pt. „Nowy model ran przewlekłych w cukrzycy – badania pilotażowe u szczurów rasy Wistar” (Leczenie ran, 2015) Doktorant wraz z zespołem badaczy przedstawili wyniki badania pilotażowego, którego celem była ocena przydatności stworzonego modelu rany przewlekłej u szczurów z cukrzycą streptozotocynową. Opisane w pracy różnice dotyczące gojenia się ran u zwierząt laboratoryjnych wynikały, zdaniem autorów, z braku stabilizacji rany spowodowanej odmiennym mechanizmem gojenia (zjawisko kontrakcji mięśnia panniculus carnosus), który nie pozwala na idealne porównanie wyników. Konsekwencją tych obserwacji była modyfikacja modelu ran prezentowana w pracy drugiej.

W pracy nr 2, pt. „Insulin, but not metformin, supports wound healing proces in rats with streptozotocin-induced diabetes” (Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity – Targets and Therapy, 2021) Doktorant, z uwagi na opisywany wcześniej mechanizm kontrakcji zastosował stabilizację rany za pomocą krążka silikonowego, co zapewniło standaryzację procesu gojenia rany. Autorzy wykazali, że zastosowanie insuliny jest efektywniejsze w procesie gojenia ran w modelu zwierzęcym niż metformina, niezależnie od utrzymującej się hiperglikemii.

W pracy nr 3, pt. „The problem of wound healing in diabetes – from molecular pathways to the design of an animal model” (International Journal of Molecular Science, 2022) autorzy porównali mechanizmy patofizjologiczne rozwoju powikłań cukrzycy u ludzi z analogicznymi procesami występującymi u zwierząt. Następnie wykazano różnice w modelu zwierzęcym i ludzkim, a to z kolei stanowiło przesłankę do wykreowania propozycji projektu, który pozwoliłby na stworzenie modelu badania nakierowanego na leczenie ran. Stworzenie modelu, o którym mowa, istotnie

przyspieszyłoby badania nad nowymi cząsteczkami wykorzystywanymi w praktyce klinicznej.

Podsumowując wyniki przedstawianych artykułów Doktorant zwraca uwagę, że „idealny” model zwierzęcy przewlekłej rany cukrzycowej powinien uwzględniać takie elementy, jak między innymi: standaryzowane metody tworzenia ran, optymalny dobór zwierząt doświadczalnych, sposób indukowania cukrzycy oraz powinien minimalizować cierpienia zwierząt doświadczalnych. Taki „idealny” model Doktorant uzyskał, wykazując w pracy nr 2 przydatność, uniwersalność oraz powtarzalność zaprojektowanego przez siebie modelu zwierzęcego rany przewlekłej. Autor wykazał również, że wybrane leki p/w cukrzycowe, poza wpływem antyhiperglicemicznym, mają różną siłę oddziaływania na proces gojenia. Insulina, na przykład, silniej pobudza proces proliferacji komórek w zakresie regeneracji rany w stosunku do metforminy. Tym samym Doktorant udowodnił, że na proces gojenia ran w cukrzycy ma wpływ zastosowanie konkretnego leku p/w cukrzycowego. Wreszcie Doktorant stawia wniosek, że optymalnie zaplanowany model zwierzęcy w cukrzycy może być pomocny w przyspieszeniu badań nad nowymi cząsteczkami, które poza działaniem przeciwcukrzycowym, będą sprzyjać leczeniu trudno gojących się ran.

Uwagi recenzenta

Większość przedstawionego materiału została oceniona przez recenzentów odpowiednich czasopism naukowych. Dlatego rozprawa nie pozostawia wiele miejsca na dodatkowe uwagi. Pozostają banalne spostrzeżenia o charakterze korektorskim. Purysta językowy wolałby, aby używać określenia „chory na cukrzycę” w miejsce „pacjenta z cukrzycą”, a zwrot „rozwoju powikłań w cukrzycy u ludzi” zastąpić „rozwoju powikłań cukrzycy u ludzi”. Zwraca również uwagę niejednoimienna forma cytacji piśmiennictwa.

Powyższe uwagi w żadnym stopniu nie wpływają na merytoryczną ocenę pracy.

Podsumowanie

Podsumowując swoją opinię stwierdzam, że przedstawiona rozprawa lek. Mateusza Mieczkowskiego jest jego oryginalnym osiągnięciem i stanowi istotny wkład do aktualnej dyskusji na temat leczenia chorych na cukrzycę z trudno gojącymi się

ranami. Analizę danych przeprowadzono za pomocą adekwatnych metod statystycznych, a uzyskane wnioski zostały oparte na wynikach własnych badań. W rozdziale „Wstęp” i „Podsumowanie” Doktorant wykazał się bardzo dobrą znajomością tematu oraz zdolnością syntetycznego ujmowania złożonych problemów klinicznych. W trzech przedstawionych pracach udowodnił także swoją umiejętność krytycznego dyskusowania uzyskanych wyników.

Przedstawiona rozprawa spełnia wszystkie wymogi formalne określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz. 1668). Dlatego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie lek. Mateusza Mieczkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc również pod uwagę wartość merytoryczną opublikowanych prac i ich wskaźnik oddziaływania (IF) wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Michał Holecki