

Dr hab. n. med. Iwona Sarzyńska-Długosz
Oddział Rehabilitacji Neurologicznej
II Klinika Neurologii
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

e-mail: isarzyńska@ipin.edu.pl

Warszawa 10.12.2013

Ocena rozprawy doktorskiej

Lekarz Karoliny Aragon-Gawńskiej

pt.: „Ocena skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world experience)”

dla Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

Uzasadnienie wyboru tematu

Rdzeniowy zanik mięśni, będący heterogenną fenotypowo, genetycznie uwarunkowaną chorobą prowadzącą w większości przypadków o wczesnym początku do postępującej niepełnosprawności ruchowej, niewydolności oddechowej i zgonu.

W związku z wprowadzeniem do leczenia skutecznych leków, zapobiegających progresji niepełnosprawności istotne jest monitorowanie skuteczności, bezpieczeństwa i ograniczeń ich stosowania. Nusinersen jest pierwszym lekiem opracowanym na świecie do celu przyczynowego leczenia rdzeniowego zaniku mięśni, który został dopuszczony do stosowania w 2016r., (w Unii Europejskiej od 2017r.), którego działanie polega na podniesieniu w motoneuronach poziomu białka SMN, którego niedobór leży u podłoża rdzeniowego zaniku mięśni. Dzięki zwiększeniu ilości białka SMN degeneracja motoneuronów zatrzymuje się i choroba oraz niepełnosprawność ruchowa przestaje postępować. Jeśli u chorego nie doszło do zaawansowanego zaniku mięśni, to zastosowanie leku wraz z wielospecjalistyczną opieką i kompleksowym postępowaniem rehabilitacyjnym może przynieść choremu znaczącą poprawę, która zachodzi tak długo dopóki lek jest stosowany. Stąd istotne jest systematyczne leczenie umożliwiające zahamowanie, a nawet odwracanie niepełnosprawności. Odroczenie otrzymania właściwej pomocy prowadzi do pogorszenia stanu funkcjonalnego chorych oraz upośledzenia ich aktywności i uczestnictwa. Z tego powodu wybór tematu rozprawy lekarz Karoliny Aragon-Gawńskiej należy uznać za właściwy. Przeprowadzona zaś ocena skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni - dane z rzeczywistej praktyki klinicznej może mieć istotne znaczenie poznawcze, jak i ważne implikacje praktyczne.

Ocena formalnej strony pracy

Tekst dysertacji rozpoczyna się tytułem, słowami kluczowymi, podziękowaniami oraz wykazem 3 publikacji oryginalnych będących podstawą cyklu tematycznego pracy doktorskiej oraz podsumowaniem pozostałego dorobku naukowego.

Cykl prac stanowiących podstawę pracy doktorskiej obejmuje 3 artykuły oryginalne, w których Lekarka Karolina Aragon-Gawńska jest pierwszym autorem i zostały opublikowane w latach 2018-2022 w czasopiśmie z punktacją Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN), a 2 z nich także z współczynnikiem wpływu (Impact factor – IF):

praca oryginalna z czasopisma „Neurology” z 2018 roku – o współczynniku wpływu IF = 8,689 oraz z punktacją ministerialną MEiN 45 pkt;

praca oryginalna z czasopisma „Developmental Medicine and Child Neurology” o współczynniku wpływu IF = 5,449 oraz z punktacją MEiN 100 pkt;

praca oryginalna z czasopisma „Polski Przegląd Neurologiczny” z punktacją MEiN 40 pkt.

Łączny współczynnik wpływu artykułów stanowiących dysertację wynosi 14,138, zaś punkcja ministerialna MEiN 185 pkt.

Warto zaznaczyć, że nie funkcjonuje obecnie Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego – stąd punkty są przyznawane przez MEiN a nie przez MNiSW.

W tej części pracy poprzedzającej właściwą część rozprawy znajduje się także podsumowanie pozostałego dorobku naukowego.

Oceniana rozprawa ma 56 numerowanych stron wraz z piśmiennictwem. Opracowana jest według wzorca obejmującego: wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, wstęp, założenia i cele pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, bibliografia oraz oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie.

Zawarty w pracy spis treści zamieszczony jest pomiędzy wykazem publikacji wchodzących w cykl, a wykazem stosowanych skrótów i nie zawiera odnośników do numerów stron, na których zamieszczone są poszczególne części pracy. Takie zamieszczenie spisu treści nie ułatwia czytelnikowi odnajdywania fragmentów pracy.

Ocena merytoryczna pracy

Właściwa część pracy tj. ta część, która została zamieszczona za spisem treści rozpoczyna się wykazem stosowanych skrótów – szkoda, że Autorka nie przedstawiła polskich tłumaczeń

przyczoonych skrótów oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim, które sformułowane są prawidłowo.

Wstęp został napisany zwięzłym i prostym językiem oraz zawiera niezbędne dane wprowadzające czytelnika rozprawy w analizowane zagadnienie oraz wyjaśnia, dlaczego Doktorantka podjęła się opracowania właśnie tego tematu badawczego.

W tej części znalazły się także kolejno omówione wyniki i osiągnięcia badawcze przedstawione w kolejnych publikacjach, a właściwie przedstawione skrócone wersje wszystkich 3 artykułów stanowiących cykl. Informacje te są przedstawione rzeczowo i poprawnie pod względem stylistycznym, jednak jest dla mnie nieco niezrozumiałe, dlaczego omówienie uzyskanych i opublikowanych wyników znajduje się przed przedstawieniem założeń i celów pracy, które Doktorantka przedstawia w następnym rozdziale.

Cele pracy, którymi były:

- analiza danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej stosowania nusinersenu u pacjentów z SMA typu 1 powyżej 7 miesiąca życia,
 - określenie czynników wpływających na osiągnięcie pozycji siedzącej u pacjentów z SMA typu 1 leczonych nusinersenem,
 - analiza wpływu pandemii COVID-19 na leczenie nusinersenem pacjentów z różnymi typami SMA – doświadczenia Kliniki Neurologii WUM,
- zostały wskazane jednoznacznie i precyzyjnie.

Dobrze byłoby podać także hipotezy badawcze, co obecnie jest już standardem w pracach doktorskich z dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

W dalszej części zamieszczone są kopie opublikowanych prac. Załączone publikacje stanowią spójny tematycznie cykl, zostały opublikowane w czasopiśmie recenzowanych i były poddane szczegółowej ocenie merytorycznej przed dopuszczeniem do publikacji. Wysoko oceniam merytoryczną zawartość złożonych w dysertacji artykułów. Wszystkie prace są napisane w sposób jasny, poprawnym językiem, ilustrowane dobrze opisanymi rycinami i tabelami oraz starannie opracowane pod względem edytorskim. Dobór piśmiennictwa zawartego w każdej z prac wskazuje na bardzo dobrą znajomość zagadnienia i merytoryczne przygotowanie Doktorantki do badań. Nie znajduję jednak wytłumaczenia dlaczego Autorka nie zmieściła ostatecznej wersji pracy pierwszej, która przecież była opublikowana już w 2018 roku.

Podsumowanie zawarte w przedłożonej rozprawie jest zredagowane poprawnie, natomiast wnioski stanowią właściwie ciąg dalszy podsumowania. Warto byłoby w sposób precyzyjny wyodrębnić

wnioski, tak aby stanowiły one wyłącznie odpowiedzi na założone cele pracy, a nie zawierały odnośników do wcześniej opublikowanego piśmiennictwa. Uważam, że wystarczające byłoby sformułowanie np.

1. Leczenie nusinersenem pacjentów z SMA typu 1 powyżej 7 miesiąca życia jest skuteczne i bezpieczne, a obserwowanej u pacjentów poprawy funkcjonalnej nie można byłoby osiągnąć bez zastosowanego leczenia.
2. Lepszy wyjściowo status ruchowy oraz lepsza odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach są dobrymi czynnikami prognostycznymi uzyskania pozycji siedzącej
3. Wprowadzenie odpowiednich działań organizacyjnych oraz mobilizacja środowiska medycznego i priorytetowość nadawana leczeniu SMA umożliwia zapewnienie optymalnego leczenia chorych także w warunkach pandemii.

W pracy zawarta jest informacja o istotnym wkładzie Doktorantki w powstanie poszczególnych publikacji, jak i dostarczone wraz z dysertacją oświadczenia części współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktorantki w przeprowadzenie badań, zbieranie danych, przygotowanie analizy wyników oraz przygotowanie manuskryptów. Wprawdzie, w każdej z prac Doktorantka jest pierwszym autorem, ale wątpliwości moje budzi fakt, że nie znajduję oświadczeń wszystkich współautorów opublikowanych prac. W pracy pierwszej z cyklu jest 18 współautorów, a oświadczenia złożyło tylko 6, w pracy drugiej jest 9 współautorów – zamieszczono oświadczenia tylko 4 z nich. Tylko w przypadku ostatniej, trzeciej pracy zamieszczono oświadczenia wszystkich 5 współautorów.

Piśmiennictwo obejmuje tylko 9 pozycji anglojęzycznych, właściwie dobranych i wykorzystanych, z których 4 to prace opublikowane w ostatnich 5 latach. Spis piśmiennictwa jest nieco za skąpy w stosunku postawionego problemu badawczego.

Dysertacja jest poprawna pod względem językowo stylistycznym oraz ma nienaganną szatę graficzną. Z obowiązku recenzenta dodam raz jeszcze, że zawsze pomocne jest zamieszczenie pełnej numeracji stron, która pozwoli czytającemu na szybkie odnalezienie właściwego fragmentu pracy, który chcemy poddać ocenie.

Podsumowanie

Reasumując pragnę stwierdzić, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Karoliny Aragon-Gawińskiej została przygotowana w formie spójnego tematycznie cyklu 3 artykułów i dotyczy ważnego tematu zarówno z punktu widzenia badawczego, jak i klinicznego tj. oceny skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska wskazuje, że lekarz Karolina Aragon-Gawińska była bardzo dobrze przygotowana merytorycznie i praktycznie do podjęcia badań naukowych w obranym temacie. Z dużym uznaniem należy przyjąć, że Doktorantka podjęła pracę badawczą w tym obszarze, zastosowała poprawną metodologię badań i uzyskała interesujące wyniki.

Przedstawione wcześniej drobne uwagi mają charakter marginalny i nie wpływają na moją wysoką ocenę merytoryczną dysertacji, ani nie umniejszają znaczącej wartości przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej.

Przygotowana przez lekarz Karolinę Aragon-Gawińską rozprawa doktorska zdradza gotowość do kontynuacji dalszej samodzielnej pracy naukowej.

Celem rozprawy doktorskiej jest m.in. wykazanie się: posiadaną wiedzą teoretyczną kandydata w danej dyscyplinie naukowej oraz zdolnością do przeprowadzenia pracy naukowej pod kierunkiem, w szczególności umiejętnością zaplanowania i realizacji badania oraz wyciągnięcia wniosków z uzyskanych wyników.

W mojej ocenie, recenzowana praca doktorska, przygotowana przez Panią lekarz Karolinę Aragon-Gawińską pt. *„Ocena skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world experience)”* spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i spełnia kryteria określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Zwracam się do wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lekarz Karolinę Aragon-Gawińską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Orhab. n. d. Iwona Sarzyńska-Okugosz
sp. jalista neurolog
specjalist rehabilitacji medycznej