

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarza KRZYSZTOFA A. TOMASZEWSKIEGO na temat:

„WAPNIENIE PŁYTKI GRANICZNEJ, OKLUZJA NACZYŃ ODŻYWCZYCH, ROLA BIAŁEK ODPOWIEDZIALNYCH ZA PRZETWARZANIE NIEORGANICZNEGO PIROFOSFORANU W CHOROBY DEGENERACYJNEJ SZYJNYCH DYSKÓW MIĘDZYKRĘGOWYCH”

Przedłożona do oceny rozprawa należy do prac z dziedziny nauk podstawowych w medycynie z wyraźnym ukierunkowaniem na jej przydatność dla praktyki lekarskiej.

Wybór tematu uważam za bardzo pożyteczny i zawsze aktualny (od początku dziejów ludzkości). Nawet nie sięgając do literatury naukowej można śmiało powiedzieć (i stwierdzić), że jest na tyle powszechny iż prawie w każdej rodzinie jest ktoś, kto ma bóle w obrębie szyi albo w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, której powodem jest dyskopatia pourazowa lub zwyrodnieniowa. Doktorant w oparciu o informacje z piśmiennictwa podaje, że krążki międzykręgowe znacznie wcześniej ulegają degeneracji aniżeli inne tkanki układu narządów ruchu. Najwcześniej zaobserwowano je już u osobników między 11 a 16 rokiem życia. Znaczne przyspieszenie zmian zwyrodnieniowych dysków obserwuje się zwłaszcza u mężczyzn w wieku po 50 r. ż. a następnie po 70 r. ż. .

Rozprawa lekarza K. A. Tomaszewskiego powstała w parciu o 4 –y prace opublikowane (bądź przyjęte do druku) w znanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym w dziedzinie anatomii (Folia Morphologica) i patologii (Polish Journal of Pathology).

Cel prowadzonych badań to:

1. Podsumowanie i uaktualnienie obecnego stanu wiedzy na temat embriologii, struktury i biomechaniki dysków międzykręgowych i płytek granicznych.
2. Przedstawienie wpływu starzenia się i degeneracji dysków i płytek granicznych na strukturę i biomechanikę.
3. Kwalifikację gęstości komórkowej w szyjnych dyskach i płytkach granicznych o różnym wieku i stopniu zaawansowania zmian zwyrodnieniowych, tak aby możliwym stało się przygotowanie trójwymiarowych map gęstości komórkowej, które mogłyby stanowić teoretyczną podstawę do przyszłego stosowania komórek macierzystych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej dysków szyjnych.
4. Przeprowadzić analizę zawartości glikozamino-glikanów w dyskach szyjnych i płytkach granicznych, tak aby dostarczyć niezbędnych dla komputerowego modelowania zachowania się tkanki dysków u ludzi.
5. Wyjaśnienie zależności występujących pomiędzy ekspresją białek odpowiedzialnych za przetwarzanie nieorganicznego pirofosforanu w dyskach a wapnieniem i degeneracją szyjnych płytek granicznych.
6. Ustalenie podstawowych zależności pomiędzy degeneracją dysków szyjnych, wapnieniem płytki granicznej a drożnością szpikowych otworów odżywczych.

Dla zrealizowania zamierzonych celów Doktorant dobrał i pozyskał odpowiednich współpracowników (z Katedr i Zakładów: Anatomii, Medycyny Sądowej, Patologii; Katedr i

Klinik: Chirurgii Szczękowej, Otolaryngologii). Należy dodać, że uzyskał pozytywną opinię Komisji Etycznej. Zadał też o zabezpieczenie finansowe badań z Narodowego Centrum Nauki (Preludium) w ramach sfinansowania stypendium doktorskiego (Etiuda) oraz z środków pochodzących dotacji celowej dla młodych naukowców Uniwersytetu Jagiellońskiego. Materiał jest obszerny (liczy 60 dysków szyjnych pobranych ze świeżych zwłok ludzi - w 24 godziny od zgonu). Dobór materiału, jak też warunki, sposób pobierania, przechowywania i zastosowane metody badań (makro i mikroanatomicznych, biochemicznych, histochemicznych) nie budzą żadnych wątpliwości. Nie nasuwają się też wątpliwości co do dokumentacji (jest ona przejrzysta i bardzo dobra).

Wyniki i wnioski z publikowanych prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

Artykuł nr I (Folia Morphologica - 2014) jest pracą poglądową. Wynika z niego, że dyski międzykręgowe wraz z płytkami granicznymi tylko z pozoru są strukturą prostą, która swą złożoność ujawnia dopiero po dokładnej analizie. Dyski międzykręgowe powstają z notochondry mezodermalnej, substancje odżywcze otrzymują w następstwie dyfuzji zachodzącej poprzez płytki graniczne. W warunkach fizjologicznych dyski są unerwione wyłącznie z zakresu zewnętrznego przez włókna nerwowe czuciowe i sympatyczne okolonaczyniowe od gałęzi nerwu zatokowo kręgowego – odchodzące od brzusznych gałęzi nerwów rdzeniowych i od gałęzi łączących szarych. W krążkach międzykręgowych wraz z wiekiem i degeneracją zachodzą znaczące zmiany. Te które pochodzą na tle zwyrodnienia dzielimy na typ „zależny od płytki granicznej” (defekty samej płytki i jej zapadanie) i „zależne od pierścienia włóknistego” (promieniste pęknięcia dysku lub powstawanie przepuklin).

Artykuł II (Polish Journal of Pathology 2014) jest oryginalną pracą badawczą. Po przeprowadzeniu badań oraz dokładnej analizie histologicznej i biochemicznej stworzono trójwymiarowe mapy gęstości komórkowej oraz zawartości GAG w całej objętości dysku szyjnego i jego płytek granicznych. Z podsumowania wyniku tych badań stwierdzono, że jednym z najważniejszych elementów przygotowujących do przeprowadzenia technicznie skutecznej implantacji komórek macierzystych do dysków jest znajomość liczby i rozmieszczenia komórek w danym regionie dysku, niezależnie od stopnia jego zwyrodnienia. Wiedza uzyskana z przeprowadzonych badań stanowi teoretyczne podstawy do przygotowania zawieszin / żelów zawierających biologicznie odpowiednią liczbę komórek macierzystych. Ponadto badanie to wykazało, że dyski szyjne i ich płytki graniczne różnią się tylko nieznacznie tak pod względem gęstości komórkowej i zawartości GAG od swych odpowiedników w części lędźwiowej kręgosłupa. Badanie to dostarczyło również nowe informacje na temat rozkładu zawartości GAG w we wszystkich trzech płaszczyznach dysków, co może być przydatne w komputerowym modelowaniu zachowaniu dysku u człowieka.

Artykuł III (Polish Journal of Pathology – 2014;65(3); 204-11) jest pracą oryginalną.

Badania te pozwalają na stwierdzenie, że stopień zwapnienia płytki granicznej znacząco koreluje ze stopniem zawansowania zwyrodnienia samej płytki jak i dysku. Największym sukcesem tych badań jest to iż po raz pierwszy udało się potwierdzić na dużej grupie dysków szyjnych, że spadek immunoekspresji (a nie ekspresji!) wybranych białek (ANK, ENPP-1 i TGF- β 1) w dysku połączony jest z nasilającą się degeneracją dysku jak też degeneracją i wapnieniem płytki granicznej.

W wyniku przeprowadzonych badań potwierdzono, że wapnienie płytki granicznej można wykryć w materiale histologicznym już w trzeciej dekadzie życia. Ponadto może okazać się, że modulowanie immunoekspresji (a nie ekspresji !) wybranych białek (zwłaszcza ANK i TGF- 1) może okazać się nowym sposobem zapobieżeniu degeneracji i wapnieniu dysków.

Artykuł IV (Folia Morphologica – 2014). Praca oryginalna a wyniki oparte na badaniach dysków lędźwiowych z wykorzystaniem mikrotomografii komputerowej pozwoliły stwierdzić, że liczba otworów szpikowych odżywczych w płytce granicznej o średnicy 300 m koreluje negatywnie z liczbami otworów o mniejszej średnicy. Korelacja ta była najbardziej zaznaczona w przypadku szpikowych otworów odżywczych o średnicy 10 – 15 m. Podobną zależność obserwowano pomiędzy liczbą otworów szpikowych odżywczych a degeneracją dysków oraz degeneracją i wapnieniem płytki granicznej. Mając na uwadze powyższe wyniki jak i dane pochodzące z badań z wykorzystaniem elektronicznej mikroskopii skaningowej stwierdzono iż pozytywna zależność pomiędzy otworami w płytce granicznej o średnicy 300 m, a degeneracją dysku i płytki granicznej sugeruje, że otwory te nie mogą być uznane jako odżywcze szpikowe a wyłącznie jako pęknięcia płytki granicznej wynikające z jej degeneracji. Otwory te nie zawierają zakończeń naczyń włosowatych i są pochodną ścięć płytki granicznej i jej zmian narastających wraz z wiekiem.

W podsumowaniu cyklu czterech artykułów nie dostrzeżono znaczących niedociągnięć ani błędów. Drobne niezręczności w części polskojęzycznej rozprawy a zwłaszcza używanie „slangu” medycznego (np. : „okluzja” itp.) w niczym nie umniejszają wartości rozprawy, osobistego wkładu pracy Doktoranta. Tekst anglojęzyczny nie zawiera tych usterek. Strona graficzna jest bez zarzutu i zasługuje na wyróżnienie. Materiał duży, zbadany i opracowany współczesnymi metodami. Należy podkreślić bardzo dobrą znajomość i swobodę Doktoranta w poruszeniu się w obrębie tego tematu. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt , że wszystkie artykuły są opublikowane bądź już przyjęte do publikacji w czasopiśmie z listy Filadelfijskiej (łącznie punktacja IF wynosi 2,712 a MNiSW 60). Warto zaznaczyć część wyników w formie doniesienia została przedstawiona na 15 Kongresie EFORT (Londyn 4-6.06.2014) i została wyróżniona za najlepszą prezentację w sesji plakatowej.

Wobec powyższego stwierdzam, że rozprawa doktorska Lekarza Krzysztofa A. Tomaszewskiego w pełni odpowiada warunkom zawartym w ustawie o stopniach i tytułach naukowych. Przeto przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum o dopuszczenie lekarza Krzysztofa A. Tomaszewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. A mając na uwadze wagę tematu, uzyskane wyniki i zaangażowanie w pracę naukową Doktoranta sugerowałbym wyróżnienie jej przez Wysoką Radę Wydziału.

Warszawa 24.11.2014

prof. zw. dr hab. med. Ryszard Aleksandrowicz