ZAKŁAD CHIRURGII STOMATOLOGICZNEJ
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Ul. Nowogrodzka 59, 02 – 005 Warszawa

Kierownik Zakładu
Prof. dr hab. ANDRZEJ WOJTOWICZ
Tel. 502-12-42; fax 502-21-53
e-mail awojt@kcs.amwaw.edu.pl

ZCHS/ 5 /2016 Warszawa, 04.01.2016 r.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO dr n. med. WITOLDA BOJARA
w przewodzie habilitacyjnym

Dr n. med. Witold Bojar ukończył studia na Wydziale Lekarskim, Oddziale Stomatologicznym Akademii Medycznej w Lublinie w 1994 roku, w Akademii Medycznej w Warszawie w 2000 r. uzyskał tytuł dr n. med. na podstawie rozprawy pt. "Wybrane materiały do bezpośredniego wypełniania ubytków w zębach przedtrzonowych i trzonowych, porównanie niektórych właściwości fizyko-chemicznych", w 2007 roku uzyskał tytuł specjalisty w chirurgii stomatologicznej.

W latach 1996 – 2012 dr Bojar prowadził badania nad właściwościami materiałów stosowanych w stomatologii. Publikacje w tym okresie obejmowały m. in. wyniki badań wytrzymałościowych, fizyko-chemiczych, mikrobiologicznych materiałów stosowanych w stomatologii zachowawczej i endodoncji, jak również ocenę klinicznego zastosowania w/w materiałów. W tych wartościowych publikacjach, opublikowanych w polskich czasopismach, jest pierwszym autorem, pomysłodawcą, osobiście zaplanował badania naukowe, przeprowadził badania na zwierzętach i badania kliniczne u ludzi. Udział swój w prowadzeniu badań i publikacjach ocenia na 33-50%. Dwie z prac dotyczą cytotoksyczności cementu do wypełnień kanałów oraz nici chirurgicznych pokrywanych triclosanem. Prace publikowane były w Advances in Clinical and Experimental Medicine (IF 0,094).

Po doktoracie zainteresowania naukowe dr Witolda Bojara są związane z chirurgią stomatologiczną, a szczególnie z preparatami stosowanymi w regeneracji/augmentacji tkanki kostnej.

Dwie prace opublikowane w Acta of Bioengineering and Biomechanics (2012) oraz J.Biomaterial App dały autorowi łączny IF 3,097, dotyczą badań przedklinicznych nad potencjalnymi możliwościami wykorzystania zaprojektowanego i wytworzonego w/g koncepcji dr Bojara - materiału alloplastycznego na bazie chitosanu w celu regeneracji/augmentacji tkanki kostnej.

Kolejna publikacja w Advances in Clinical and Experimental Medicine (aktualnie opublikowana w 2015 r., w dokumentacji występująca jako przyjęta to druku, IF 0,333) jest oceną cytotoksyczności i analizą krystalograficzną hybrydowego materiału do augmentacji tkanki kostnej na bazie procesowanego, deacetylowanego chitosanu dostępnego komercyjnie wraz z beta-trójfosforanem wapnia lub hydroksyapaptytem (badania porównawcze). Badania cytotoksyczne in vitro wykonano wykorzystując mysie fibroblasty ustalonej linii L929, następnie ludzkie linie: osteoblastów (hFOB1), oraz komórek osteosarcoma MG-63. Oceniona cytotoksyczność trzech materiałów hybrydowych w stosunku do w/w komórek wykazała znikomą cytotoksyczność HA/TCP w stosunku do komórek osteosarcomy MG-63, oraz brak cytotoksyczności w pozostałych kombinacjach in vitro komórek i materiałów. Wyniki porównawczej analizy krystalograficznej, opublikowanej w tym samym artykule, wykazały zgodność profilu dyfrakcyjnego: badanego materiału na bazie chitosanu ze stosowaną komercyjnie mieszaniną hydroksyapatytu/beta-trójfosforanu, o składzie zgodnym z deklaracją producenta.

Opublikowane wyniki mają jednoznaczny charakter i upoważniają do podjęcia badań in vivo i potwierdzają możliwość klinicznego ich zastosowania. W publikacji Acta Poloniae Pharmaceutica (w dokumentach wykazana jako praca przyjęta do druku, jest pracą wydrukowaną V.73 No1, pp.209-217, 2016). Badania prowadzone na 12 owcach, którym w doświadczalne defekty kostne szczęk o średnicy 11 mm wypełniano różnymi materiałami stosowanymi do augmentacji kostnej a także badanym materiałem na bazie chitosanu (CH/TCP/Alg), (uprzednio ocenianym in vitro), w badaniach in vivo wzbogaconym izolowanymi komórkami tkanki tłuszczowej, potencjalnego źródła komórek macierzystych.
Porównawcza analiza radiologiczna i histologiczna - przeprowadzona po 4 miesiącach od chirurgicznego zabiegu augmentacji wykazała osteogenezę, obecność wyindukowanej de novo tkanki kostnej, znikome odczyny zapalne. Wyniki analiz porównawczych miejsca augmentacji po wszczepieniu badanego materiału na bazie chitosanu wraz z komórkami macierzystymi/adipocytami nie dały asumptu co do efektu osteogennego, lub jego wzmocnienia suplementacji tymi komórkami w stosunku do tego materiału wszczepionego bez komórek.

W/w publikacje anglojęzyczne stanowią prace publikowane w czasopismach z IF 4,31 łącznie. Jednocześnie zostały opublikowane w pełnej wersji w monografii podlegającej również ocenie merytorycznej.
Celem prac naukowo-badawczych prowadzonych przez dr W.Bojara było zaprojektowanie, wytworzenie oraz ocena materiału augmentującego tkankę kostną. Ten hybrydowy,

kompozytowy materiał oparty na naturalnym chitosanie oraz bTCP beta-trójfosforanie i spoiwie-nośniku z alg o symbolu CH/TCP/alg został oceniony na podstawie badań przedklinicznych in vitro, in vivo, zgodnie ze standardami EU wymaganymi do badań dla tego typu materiałów wszczepialnych.

Autor wykorzystał publikowane właściwości znanego od kilkunastu lat chitosanu, który jest deacetylowaną pochodną chityny, naturalnie występującego polisacharydu. Zastosowanie chitosanu w przemyśle i medycynie jest szerokie, szczególnie możliwość formowania trójwymiarowej struktury, ostatnio jej drukowania czyni z niego materiał godny procesowania i badań, szczególnie w połączeniu ze znanym, stosowanym osteokondukcyjnym beta-trójfosforanem, stanowiącym naturalny składnik tkanki kostnej. Nie znane było dotąd połączenie właściwości w/w składników, dodatkowo wzbogaconych innym nośnikiem biologicznym - alginianem - w celu uzyskania unikalnego preparatu wszczepialnego, jak się okazuje w podsumowaniu wyników badań prowadzonych przez dr Bojara.

Dr Bojar opracował i opisał metodologię wytwarzania kompozytu CH/BTCP/Alg, oceniając jednocześnie wybrane parametry syntezy tego materiału do postaci żelu, takie jak czas żelowania, porowatość uformowanego materiału. Ponadto ocenił on potencjalną zdolność tego kompozytu w procesie resorpcji tkankowej – jego degradację w badaniach na modelu in vitro, z wykorzystaniem lizozymu. Zastosowano analizę mikro-pierwiastkową Hitachi S-3500N, oraz analizę w mikroskopie optycznym oraz skanującym. Autor ocenił wiele parametrów biologicznych i tkankowych takich jak: cytotoksyczność, mutagenność, immunogenność/reaktywność/odpowiedź tkankowa, toksyczność ogólnoustrojowa.
Badania przeprowadzone zgodnie z normami: PN-EN ISO 10993 – ocena wyrobów medycznych, oraz PN-EN ISO 7405, ocena biozgodności wyrobów medycznych używanych w stomatologii, zgodnie ze standardami dla badań normatywnych na potrzeby pacjentów. Badania przeprowadzone zostały w Narodowym Instytucie Leków, we współpracy z Zakładem Farmakologii i Zakładem Biochemii i Biofarmaceutyków, co gwarantuje dokładność i rzetelność prowadzonych badań, a także właściwą interpretację uzyskanych wyników.

Wyniki badań cytotoksycznych oraz potencjalnych właściwości mutagennych w oparciu o test Amesa z wykorzystaniem szczepów bakterii Salmonella typhimurium, mutantów pokarmowych, poddanych aktywacji metabolicznej histydyną i biotyną, oraz w oparciu o test mikrojądrowy a także test komety. Wyniki tych testów nie wykazały właściwości genotoksycznych, spełniając tym samym zalecenia normy PN-EN ISO 7405 dla wyrobów

implantowanych przedziałów tkankowych: tkanka miękka/kość o stałym czasie kontaktu powyżej 30 dni.

W badaniach prowadzonych na modelu zwierzęcym u królików i u świnek morskich - potencjalnego efektu drażniącego po podaniu śródskórnym, naskórnym oraz efektu uczulającego w/g Magnussona-Kligmana a także w badaniach toksyczności ogólnoustrojowej - nie stwierdzono właściwości alergizujących w stosunku do skóry, nie stwierdzono też toksyczności ogólnoustrojowej. Na podstawie wyników badań u tych dwóch gatunków zwierząt doświadczalnych uznano, iż prawdopodobieństwo miejscowego działania drażniącego u ludzi jest znikome.

Monografię kończą dwa rozdziały dotyczące badań efektów wszczepienia kompozytu CH/BTCP/Alg do łoża defektów kostnych małych i dużych zwierząt doświadczalnych: szczurów Wistar oraz owiec (wspomniana powyżej publikacja).

U szczurów wykorzystano model defektu w kości sklepienia czaszki. Jest to dobry model doświadczalny, jednak przy interpretacji wyników należy pamiętać o tym, iż sklepienie czaszki zawiera znacznie mniejszą liczbę komórek potencjalnie osteogennych w porównaniu z modelem augmentacji w kości żuchwy u szczura. Jednak uzyskane efekty terapeutyczne, znakomicie ilustrowane obrazami mikroskopowymi preparatów z zastosowaniem przeciwciał poliklonalnych anty-Sp7 (sialoproteina 7), oraz pełnej analizy morfometrycznej - nie budzą wątpliwości co do bardzo korzystnych właściwości terapeutycznych w leczeniu defektów kostnych. Po 4 i 14 tygodniach nie stwierdzono komórek olbrzymich typu ciała obcego w przeciwieństwie do wykorzystanego (jako kontrola negatywna) komercyjnego preparatu alloplastycznego EG (easy graft), co świadczy, iż w badany kompozyt CH/BTCP/Alg nie powoduje hamowania kościotworzenia w badanym czasie, a jego resorpcja odbywa się poprzez makrofagi.

Podsumowanie

Pomysł i projekt autorstwa dr Witolda Bojara - wytworzenia oryginalnego materiału polskiej produkcji był podyktowany ogromnymi potencjalnymi zastosowaniami w stomatologii (m. in. ochrona zębodołów poekstrakcyjnych "soket preservation", podniesienia dna zatoki (sinus lift) w leczeniu implantoprotetycznym, augmentacja wyrostka zebodołowego (ridge augmentation/preservation), był też podyktowany ogromnymi, nie do przecenienia, potrzebami pacjentów tracącymi przedwcześnie zęby. Dorobek naukowy wynikający z tego projektu, zrealizowanych badań, opublikowanych prac, wniosku patentowego – pozwala na pozytywną ocenę.

Dr Bojar nie tylko zaproponował oryginalny skład materiału wszczepialnego, który zaliczył do materiałów kompozycyjnych. Ten hybrydowy materiał posiada szereg sumujących się, opisanych powyżej, właściwości fizyko-chemicznych, czyniąc go materiałem unikalnym.

Autor udowodnił powtarzalność jego struktury przy utrzymaniu standardów syntezy, oraz możliwości jego modyfikacji w zależności od potrzeb i zastosowań klinicznych. Wyniki wykonanych badań in vitro, in vivo oraz badań na modelu zwierzęcym jednoznacznie wskazują na wartość kliniczną tego kompozytu jako materiału wszczepialnego. Materiał posiadający tak szeroką gamę badań, autorstwa dr Bojara, powinien uzyskać patent, oraz powinno dojść do jego wdrożenia, produkcji na skalę przemysłową, czego życzę jego twórcy. Dorobek naukowy uważam za wartościowy, szczególnie z potencjalnego klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona monografia oraz publikacje posiadające IF pozwalają na pozytywną ocenę dorobku naukowo-badawczego dr n. med. Witolda Bojara. Biorąc pod uwagę przedstawione dokumenty potwierdzające IF na poziomie 3,285 oraz IF 1,026 za prace opublikowane w trakcie przygotowywania oceny dorobku kandydata (łącznie IF 4,311) wnoszę do Dziekana Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie dr Witolda Bojara do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Z poważaniem

KIEROWNIK
Zakładu Chirurgii Stomatologicznej
Wydział Lekarsko-Dentystyczny

Prof. dr hab. Andrzej Wojtowicz