

Dr hab. n. med. Wojciech Latos

Bytom, 10.01.2022r

Specjalistyczna Prywatna Praktyka Lekarska
w zakresie Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
ul. Berbeckiego 5 m 2; 44-100 Gliwice

&

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Imię i nazwisko kandydata: Piotr Bar

Tytuł rozprawy doktorskiej: OCENA TKANKOWEGO STĘŻENIA WYBRANYCH
LEKÓW BIOLOGICZNYCH ZA POMOCĄ MAGNETYCZNEGO REZONANSU
JĄDROWEGO U CHORYCH Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA
GRUBEGO

Promotor: Dr hab. n. med. David Aebisher, Profesor UR

Recenzent: Dr hab. n. med. Wojciech Latos

1. Wartość naukowa rozprawy

a. Oryginalność badań

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. *colitis ulcerosa*, ang. *ulcerative colitis*) należy do tzw. nieswoistych chorób zapalnych jelit. W przebiegu choroby proces zapalny toczy się głównie w błonie śluzowej i podśluzowej jelita grubego, choć istotą schorzenia jest uszkodzenie prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.

W krajach Europy zachorowalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi ok. 10 przypadków na 100 000 ludności rocznie. Zachorowalność w Polsce szacuje się na około 700 przypadków rocznie. 15% krewnych pierwszego stopnia osób chorujących na nieswoiste choroby zapalne jelit również cierpi na te choroby. Ryzyko zachorowania wzrasta do blisko 10% u potomstwa, 9% u rodzeństwa i 3,5% u rodziców.

Zwykle proces chorobowy ma przebieg przewlekły, a różne długie okresy remisji są przerywane ostrymi nawrotami. W części przypadków dochodzi do postaci ciągłej, wyniszczającej, o niepewnym rokowaniu. Na współczesny stan wiedzy medycznej wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest schorzeniem nieuleczalnym. Ciężki przebieg dotyczy około 20% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego obserwuje się aktywację układu immunologicznego z naciekiem błony śluzowej przewodu pokarmowego przez liczne komórki odpowiedzi immunologicznej.

Podstawą leczenia są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (w Polsce są to mesalazyna i sulfasalazyna). W przypadku zaostrzeń stosuje się także glikokortykosteroidy, antybiotyki, w trudniejszych przypadkach dołącza się inne leki z tzw. grupy leków immunosupresyjnych (azatiopryna, cyklosporyna). Stosowanie leczenia biologicznego, czyli preparatów przeciwciał przeciwko TNF- α , jest zarezerwowane dla wyjątkowych sytuacji, gdy nie można uzyskać remisji i/lub inne leki są przeciwwskazane. Schemat leczenia

winien być zawsze spersonalizowany; wybór preparatu, częstość podawania, dawkowanie, droga podawania (dożylnie lub podskórną) zależą od preparatu. Leczenie prowadzą wybrane ośrodki gastroenterologiczne. Przed włączeniem terapii biologicznej, poza bezwzględnym ustaleniem wskazaniami wynikającymi z choroby, konieczne jest wykluczenie przeciwwskazań, jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, infekcja HIV itp. W ciężkich przypadkach, gdy leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne bądź rozwijają się powikłania stosuje się leczenie operacyjne.

b. Wartość naukowa:

W ramach wprowadzenia do tematu Doktorant przedstawił aktualny stan wiedzy na temat współczesnych nowych kierunków leczenia biologicznego w nieswoistych chorobach jelit. We wstępie prawidłowo przedstawiono argumentację potrzeby indywidualizowania oceny i monitorowania skuteczności leczenia lekami biologicznymi. We wstępie pracy zostały opisane istota metody obrazowania tkanek przy użyciu jądrowego rezonansu magnetycznego oraz przedstawiono potencjał tej metody do oceny skuteczności terapii biologicznej w korelacji ze stężeniem używanych preparatów leczniczych. Wstęp pracy oceniam dość wysoko. Jest on przejrzysty, syntetyczny, odnosi się do najnowszej literatury i to co najważniejsze jest on adekwatny do celów pracy. Jedyne, czego doktorant nie uniknął to kilku powtórzeń. Cele pracy zostały poprawnie zdefiniowane i poprzedzone dodatkowym uzasadnieniem istoty podjęcia tematyki badań. Ponadto, w pracy zostały prawidłowo umotywowane hipotezy badawcze wskazujące na kierunek prowadzonych badań. Rozdział Materiały i Metody został napisany dość niestarannie, choć z uwzględnieniem wszystkich szczegółów pozwalających na zrozumienie i ewentualne powtórzenie bądź rozszerzenie prowadzonych eksperymentów. Komentarz krytyczny dotyczący tej części pracy (wypunktowany w uwagach krytycznych) dotyczy braku opisu kolonoskopii i przyjętej zasady pobierania wycinków z jelita grubego. Ostateczną kwalifikację do kolonoskopii jak i samo badanie wykonywał zapewne specjalista z zakresu gastroenterologii, co w pewnym stopniu tłumaczy przekonanie doktoranta o prawidłowym przeprowadzeniu tej części procedury opisanej w metodyce. Jednocześnie, z racji powszechnie i ogólnie znanej metody samego badania endoskopowego jak i pobierania wycinków podczas badania endoskopowego, traktuję ten brak jako zwykłą niefrasobliwość i przeoczenie w trakcie przygotowania manuskryptu. W związku z formą prezentowanej rozprawy doktorskiej (klasyczna monografia zamiast zbioru publikacji) brakuje oświadczeń dotyczących udziału współautorów uczestniczących w wykonywanych eksperymentach. Po przestudiowaniu opisów poszczególnych metod można wywnioskować, że Doktorant osobiście wykonywał badania metodą rezonansu magnetycznego. W badaniach wykorzystano rezonans magnetyczny o indukcji pola 1.5 Tesli modelu Optima MR360 firmy General Electric Healthcare. Dodatkowo do wykonywania pomiarów z wykorzystaniem silnego pola magnetycznego wykorzystywano dedykowane cewki gradientowe. Analiza otrzymanych danych była wykonywana za pomocą licencjonowanego pakietu ORIGIN. W kolejnym rozdziale został przedstawiony szczegółowy opis uzyskanych przez Doktoranta wyników. Dane zostały zaprezentowane w bardzo przejrzysty sposób w formie tabel i rycin. Na specjalne wyróżnienie zasługuje szczegółowa analiza statystyczna. Bardzo ciekawym aspektem Dyskusji jest pozytywna próba powiązania zależności wyników oceny biopsji z tkanek zdrowych, aktywnie zmienionych zapalnie oraz po 14 tygodniowym leczeniu biologicznym. Urządzenie emituje fale o częstotliwościach radiowych, a dokładniej o częstotliwości precesji protonów które powoduje, że zanika podłużna magnetyzacja, a powstaje poprzeczna. Po przerwaniu emitowania fal radiowych układ wraca do równowagi energetycznej. Czas, w którym spiny wrócą do ustawienia zgodnie z liniami pola i magnetyzacja podłużna rośnie to czas relaksacji podłużnej spin-sieć T_1 . Jednocześnie w tym czasie zanika magnetyzacja poprzeczna spin-spin T_2 . Pomiar czasu relaksacji T_1 i T_2 został wykorzystany w badaniach wycinków jelit do oceny tkankowego stężenia wybranych leków biologicznych przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

2. Wartość merytoryczna rozprawy

Warte podkreślenia są wartości naukowe i poznawcze powyższej dysertacji, do których zaliczam:

1. Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność oraz ciągłość logicznego wywodu.
2. Poprawność w sformułowaniu założeń badawczych.
3. Umiejętność wprowadzenia w tematykę badawczą
4. Istotne znaczenie uzyskanych rezultatów dla nauki i praktyki, w tym możliwości ich bezpośredniego przełożenia na badania kliniczne i bezpośrednie zastosowanie praktyczne,
5. Generalnie: poprawność formalno-językową, stylistyczną i interpunkcyjną. Doktorant posługuje się poprawnym słownictwem, charakterystycznym dla prac naukowych.
6. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych oraz umiejętność ich zastosowania. Doktorant przedstawia w załączonej pracy dokładny opis całej procedury badawczej oraz oznaczeń poszczególnych etapów eksperymentu.
7. Zastosowanie prawidłowo dobranych narzędzi statystycznych do analizy danych, sposób przedstawienia wyników, krytyczna analiza wyników i umiejętność ich interpretacji na tle literatury przedmiotu, jasność i poprawność wniosków. Przedstawiona charakterystyka wymienionych metod nie budzi zastrzeżeń.
8. Doskonałą oprawę edytorską, czytelne rysunki i tabele, wyraźne i piękne zdjęcia obrazów endoskopowych oraz mikroskopowych tkanek.
9. Właściwy dobór literatury i umiejętności wykorzystania źródeł bibliograficznych.
10. Nowatorski, w aspekcie oceny skuteczności, bezpieczeństwa i monitorowania leczenia biologicznego jako wciąż nowej formy terapii chorób autoimmunologicznych, i aktualny wobec narastającej częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Charakter badań podjętych w ocenianej pracy, którym jest rozszerzenie wskazań do zastosowania terapii fotodynamicznej oraz możliwość zwiększenia jej skuteczności
11. Rozwojowy charakter pracy. Doktorant wielokrotnie na podstawie analizy uzyskanych wyników inspirował do rozszerzenia eksperymentów, wyznaczał kolejne etapy badań, aby dokładniej zgłębić cel i odpowiedzieć na kolejne kwestie i pytania pojawiające się i ewoluujące podczas przeprowadzanych eksperymentów.

3. Poprawność redakcyjna rozprawy

Rozprawa doktorska lek. med. Piotra Bara ma klasyczny, typowy dla rozpraw z dziedziny nauk medycznych układ. Główne rozdziały pracy obejmują wstęp, cele badawcze i hipotezy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, podsumowanie z wnioskami oraz bibliografię i streszczenia. Dodatkowo w pracy umieszczono wykaz skrótów i spis tabel oraz rycin. Przedstawiona mi do recenzji dysertacja zawiera 159 stron oraz 355 pozycji zebranego i wykorzystanego w pracy piśmiennictwa.

4. Uwagi krytyczne

1. We wstępie doktorant nie przedstawił polskich danych epidemiologicznych.
2. W opisie metodologii niezbyt jasno przedstawiono opis endoskopii dolnego odcinka przewodu pokarmowego (kolonoskopii) oraz metody pozyskiwania wycinków.
3. Zastosowanie klucza wyboru miejsc biopsji wykonywanych w trakcie badań kolonoskopowych powinno być oparte na jasnych i precyzyjnie przedstawionych kryteriach.

5. Ocena końcowa:

Przedstawione w recenzji uwagi krytyczne nie wpływają na moją pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej Pana Piotra Bara. Przedstawiono w niej szereg interesujących, nowych i ważnych dla nauki obserwacji. Wszystkie zostały rzeczowo przedyskutowane w oparciu o bardzo dobrą znajomość danych literaturowych.

Tematyka pracy, zarówno zagadnienia teoretyczne, jak i wyniki eksperymentalne, były wielokrotnie prezentowane na konferencjach naukowych (w Wiedniu, Lublinie, Rzeszowie, Krakowie) oraz publikowane w wydawnictwach polsko- i anglojęzycznych (Tygiel, European Journal of Clinical and Experimental Medicine, Nova Science Publishers, Inżynier Medyczny i Fizyk).

Po zapoznaniu się z treścią rozprawy jestem w pełni przekonany, że Doktorant jest dojrzałym naukowcem, zdolnym do planowania i prowadzenia eksperymentów, a także wnikliwej i prawidłowej interpretacji uzyskanych wyników.

Ja, niżej podpisany stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska **lek. med. Piotra Bara** spełnia warunki określone w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie **lek. med. Piotra Bara** do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie proponuję wyróżnienie pracy, co uzasadniam interesującym programem badań klinicznych i wynikami, o dużym znaczeniu klinicznym, które powinny zostać przygotowane do publikacji w czasopiśmie anglojęzycznym.

10.01.2022r

.....
data sporządzenia recenzji

Dr hab. n. med. Wojciech Latos
Specjalista Chorób Wewnętrznych
Gastroenterolog
.....
podpis recenzenta