

**Recenzja pracy doktorskiej opartej na cyklu prac
na stopień doktora w dziedzinie nauk o zdrowiu
mgr inż. Łukasza Ożoga**

**pod tytułem: „OCENA PRZYDATNOŚCI NIEKONWENCJONALNYCH METOD
GENEROWANIA I WYKRYWANIA $^1\text{O}_2$ W DIAGNOSTYCE MEDYCZNEJ”**

Praca mgr inż. Łukasza Ożoga przedstawiona do mojej recenzji jest oparta na cyklu prac i wykonana została pod opieką naukową dr hab. n. med. Davida Aebisher prof. UR.

Na pracę składa się 5 publikacji stanowiących zwartą całość i opublikowanych w wydawnictwach o międzynarodowym zasięgu co zapewnia wysoką cytowalność wyników. Prace te opublikowane były w krótkim okresie czasu 2019-2021, co udowadnia dojrzałą i efektywną pracę mgr inż. Łukasza Ożoga pod opieką promotora. Suma punktów Impact Factor oraz punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki uzyskanych z publikacji zaliczonych do jednotematycznego cyklu i opublikowanych w czasopiśmie indeksowanych wynosi odpowiednio IF = 13.504 punktów oraz MEiN = 380 punktów.

Liczba wszystkich publikacji opublikowanych od momentu rozpoczęcia pracy na Uniwersytecie Rzeszowskim wynosi 38 publikacji z łączną wartością IF = 13.504 punktów; MEiN = 572 punktów.

Cykl stanowią prace.

1. Bartusik-Aebisher Dorota, Ożóg Łukasz, Aebisher David. Alternative methods of photodynamic therapy and oxygen consumption measurements: A review. Biomedicine and Pharmacotherapy. - 2021, Vol. 134, id. art. 111095 (IF: 6.529, MEiN: 100 pkt)
2. Domka Wojciech Krzysztof, Ożóg Łukasz, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David.

Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy in cancer. Acta Poloniae Pharmaceutica.

Drug Research. - 2020, Vol. 77, no. 4, s. 517-540 (IF: 0.330, MEiN: 70 pkt)

3. Ożóg Łukasz, Domka Wojciech Krzysztof, Truszkiewicz Adrian, Tabarkiewicz Jacek, Aebisher David. Monitoring photodynamic oxygen consumption by endogenous oxygen contrast MRI. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. - 2019, vol. 25, p. 492-498 (IF: 2.894, MEiN: 70 pkt)

4. Ożóg Łukasz, Domka Wojciech Krzysztof, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David. Larynx tumor tissue response to photodynamic therapy with Rose Bengal. Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research. - 2020, Vol. 77, no. 4, s. 581-586 (IF: 0.330, MEiN: 70 pkt)

5. Bartusik-Aebisher Dorota, Ożóg Łukasz, Domka Wojciech Krzysztof, Aebisher David. Rose Bengal and future directions in larynx tumor photodynamic therapy. Photochemistry and Photobiology. - 2021, doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111095 (IF: 3.421, MEiN: 70 pkt)

Do realizacji badań wykorzystano techniki oparte na obrazowaniu rezonansem magnetycznym oraz techniki laserowe i spektrometryczne. Przytoczone prace są mocno osadzone w dziedzinach nauk o zdrowiu. Prace wykonano przy współpracy ze Szpitalem nr 1 W Rzeszowie. Aparatura użyta do uzyskanie wyników należy do nielicznych w Polsce.

Dziedzina Terapii Fotodynamicznej (PDT) stanowi nowy trend w dziedzinie medycyny spersonalizowanej. Terapia fotodynamiczna jest leczeniem raka, które wykorzystuje generację reaktywnych form tlenu (ROS) do uszkodzania komórek rakowych. Do generowania ROS wykorzystuje się różnego rodzaju fotouczulacze (PS), które są wzbudzane przez zewnętrzne światło widzialne o różnej intensywności, takiej która nie uszkadza zdrowej tkanki. W Polsce tylko nieliczne Kliniki podjęły trud wdrażania tego typu terapii antynowotworowej co doktorant opisuje przekrojowo w pracy i powołuje się na liczne doniesienia z Katowic, Poznania i Wrocławia. Dla Podkarpacia praca jest wysoko innowacyjna a podjęta współpraca ze Szpitalami klinicznymi nr 1 i 2 gwarantuje kontynuowania tematyki w dalszej działalności naukowej doktoranta.

Artykuł zatytułowany „*Alternative methods of photodynamic therapy and oxygen consumption measurements: A review*” jest przeglądem badań nad niekonwencjonalnymi metodami pomiaru zużycia tlenu w trakcie terapii fotodynamicznej. W pracy opisana jest terapia

fotodynamiczna oraz jej mechanizm. Praca zawiera przegląd na temat nanocząsteczki nadkonwersji (UCN) składają się z rdzenia lantanowca z powłoką zaadsorbowanego barwnika, który po wzbudzeniu światłem bliskiej podczerwieni generuje fluorescencję, aby łatwiej stosować PDT w głębokich tkankach. W pracy wykorzystano literaturę obejmującą ponad 100 pozycji zawierających się w latach 1965 – 2020.

Praca dyskutuje selektywność przestrzenną i czasową w leczeniu raka za pomocą PDT.

Drugi artykuł z cyklu prac to praca *Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy in cancer*. opublikowana w *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*

Ta praca stanowi przegląd terapii i diagnostyki PDT przy wykorzystaniu światła fluorescencji.

Obie przytoczone prace stanowią bardzo dobrze dobrany wstęp i zarazem pokazują fundamentalną wiedzę doktoranta przechodzącego dalej w cyklu prac do trzech prac oryginalnych.

Praca zatytułowana *Monitoring photodynamic oxygen consumption by endogenous oxygen contrast MRI* opublikowana została w *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. - 2019, vol. 25, p. 492-498.

Praca pokazuje pomiar zmian stężenia tlenu w tkankach przez zastosowanie mikroelektrod, zależnej od tlenu fosforescencji i wygaszania fluorescencji oraz obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), w szczególności zastosowanie czasu relaksacji spin-sieć protonów (T_1), czasu relaksacji spinowo-wirowej (T_2), zależnego od poziomu tlenu we krwi czasu T_2 (BOLD - Blood Oxygen Level Dependent Imaging) i zależnego od poziomu natlenienia tkanek kontrast T_1 MRI (TOLD - Tissue Oxygenation Level Dependent Contrast MRI). W tym badaniu zmiany stężenia tlenu po działaniu fotodynamicznym w roztworze i wyciętej tkance oceniano poprzez bezpośrednie pomiary T_1 zależnego od rozpuszczonego tlenu. Pomiary w płynach i tkankach, w tym guzach, zostały wykonane przy użyciu bezpośredniego kontrastu T_1 , BOLD i TOLD MRI. Kontrast zależny od poziomu tlenu we krwi MRI wykrywa spadek poziomu tlenu we krwi, mierząc skrócenie czasu relaksacji spinowo-spinowej (lub wzrost szybkości relaksacji poprzecznej $R_2 = 1/T_2$) spowodowany wzrostem

paramagnetycznej deoksyhemoglobiny, podczas gdy TOLD MRI wykrywa wzrost czasu relaksacji spin-sieć (lub spadek R_1) z powodu zużycia tlenu paramagnetycznego.

Następna praca to *Larynx tumor tissue response to photodynamic therapy with Rose Bengal*. Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research.

Oświetlanie zdrowych i nowotworowych tkanek krtani spowodowało, iż tlen zawarty w ich strukturze został skonsumowany w trakcie akcji fotodynamicznej, co z kolei zostało zarejestrowane w postaci wydłużenia czasu T_2 .

Analiza obrazów histologicznych wykazała, że zastosowany w badaniu czas naświetlania pozwolił na uzyskanie efektu terapeutycznego widocznego na obrazach mikroskopowych.

Ostatnia praca w cyklu to *Rose Bengal and future directions in larynx tumor photodynamic therapy* opublikowana w Photochemistry and Photobiology. Badania nad RB wykazały, że w przypadku zmian silnie zabarwionych zwiększa się prawdopodobieństwo raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (SCC) lub dysplazji nabłonka w porównaniu ze zmianami o łagodnym zabarwieniu. Pokazuje to, że zastosowanie RB do barwienia jest pomocną metodą diagnostyczną w wykrywaniu zmian przedrakowych lub złośliwych w jamie ustnej.

Doktorant wykonał prace w Zakładzie Fotomedycyny i Chemii Fizycznej, gdzie pracuje nad rozwojem szerokokorozumianej fotomedycyny i dąży do zastosowań klinicznych uzyskiwanych rezultatów badań. W doktoracie przedstawił skuteczność, efekty, nowe możliwości i strategię działania na cele rozwoju diagnostyki i terapii fotodynamicznej na Podkarpaciu. Bardzo dużo pracy w Zakładzie poświęcił terapii fotodynamicznej in vitro w schorzeniach nowotworowych, począwszy od raków skóry, a skończywszy na nowotworach piersi, prostaty, trzustki i płuca. Pracę dobrze usystematyzował i dążył do opracowania modelu rozwoju leczenia fotodynamicznego w nowotworach krtani i tarczycy, tak by efektywność leczenia PDT in vitro była najlepsza.

Mam jednak pytanie czy efektywność terapii fotodynamicznej można zwiększyć, jakie są skutki uboczne, jaki wpływ mają nanomateriały z fotouczulaczami na wydajność terapii fotodynamicznej. W artykule z 2019 r. zastosował Pan w badaniach źródła światła w postaci lampy halogenowej zamiast źródła światła laserowego o odpowiedniej długości fali – jak wpłynęło to na wyniki badań?

Prace nad zastosowaniem tlenu singletowego rozpoczął od poznania warsztatu poprzez prace przeglądowe. Widoczna jest ciekawość naukowa i pracowitość doktoranta. Wyniki badań opublikowane zostały w czasopismach ściśle zajmujących się fotomedycyną i które kierowane są przez edytorów znanych jako eksperci w tej dziedzinie nauk medycznych (np. Prof. Ron Allison) .

Dobrze wyposażone laboratorium, ciekawość badań połączona z doświadczeniem promotora w dziedzinie PDT przyczyniły się do powstania wysokiej jakości wyników, które mają wpływ na nowoczesne spojrzenie w zakresie terapii nowotworowej w Polsce i są publikowalne na arenie międzynarodowej.

Mam nadzieję na dalszy rozwój na Podkarpaciu tej nowoczesnej tematyki w zakresie diagnostyki i terapii fotodynamicznej.

Na podstawie wymienionych osiągnięć doktoranta i klarownej postaci przedstawionej do recenzji pracy wnioskuję, że rozprawa doktorska mgr. inż. Łukasza Ożoga spełnia warunki określone w art. 13 ust. 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 późniejszymi zmianami).

Na tej samej podstawie wnoszę do Rady Dyscypliny Uniwersytetu Rzeszowskiego Kolegium Nauk Medycznych o kontynuowanie postępowania o nadanie mgr. inż. Łukaszowi Ożóg stopnia doktora nauk o zdrowiu i składam wniosek o wyróżnienie. W uzasadnieniu podkreślam naukową i praktyczną wartość pracy mgr. inż. Łukasza Ożoga.

Damian Mażur