

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. med. Piotra Przyczyny

**pt.: „Przydatność czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej
w diagnostyce raka nerki *in vitro*”**

**wykonanej w Zakładzie Fotomedycyny i Chemii Fizycznej oraz w Laboratorium
Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Uniwersytetu Rzeszowskiego**

pod kierunkiem dr. hab. n. med. Davida Aebisher, prof. UR

oraz dr hab. n. med. Agnieszki Gala-Błądzińskiej, prof. UR (promotor pomocniczy)

Terapia fotodynamiczna stanowi formę leczenia opierającego się na reakcji fototoksycznej, wykorzystującej w terapii fotouczulacz oraz światło o określonej długości fali. Terapia ta mimo pierwszej rejestracji tego podejścia terapeutycznego ponad 30 lat temu, nie jest nadal w pełni wykorzystywana w klinice. Obecnie terapię fotodynamiczną wykorzystuje się przede wszystkim w dermatologii, stomatologii, również w okulistyce, do leczenia m.in. nowotworów złośliwych czy zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Terapia fotodynamiczna wykorzystywana jest także do diagnostyki, np. do wizualizacji tkanek złośliwych podczas zabiegu chirurgicznego glejaka złośliwego. Od wielu lat prowadzone są badania mające na celu poszukiwanie coraz lepszych związków o właściwościach fotouczulających, które posiadałyby zadowalające właściwości farmakokinetyczne oraz charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Prowadzone są również badania mające na celu poszerzenie zastosowania terapii fotodynamicznej o nowe wskazania zarówno w aspekcie leczniczym jak i diagnostycznym, głównie w terapii nowotworów.

W związku z tym badania wykonane w ramach pracy doktorskiej lek. med. Piotra Przyczyny są bardzo aktualne i włączone w niezwykle intensywne poszukiwania skutecznych i możliwie bezpiecznych rozwiązań w terapii fotodynamicznej, prowadzone przez wiele ośrodków badawczych na całym świecie.

Praca doktorska Pana lek. med. Piotra Przyczyny należy do prac o układzie tradycyjnym. Jest to monografia składająca się ze wstępu, celu pracy, części doświadczalnej (Metodologia), omówienia wyników, dyskusji i wniosków. Praca zawiera bogaty spis bibliograficzny w ilości 167 przypisów oraz udokumentowana jest 8 tabelami i 69 rycinami. Doktorant zamieścił również praktyczny wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim jak też kopię uchwały Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim, potwierdzającą możliwość przeprowadzenia wyznaczonego mu zadania. Całość zawarta jest na 110 stronach, bez wliczania stron poświęconych wykazowi piśmiennictwa czy komunikatów zjazdowych, których lek. med. Piotr Przyczyna był współautorem.

W pierwszej części **wstępu** Autor zamieścił przegląd literaturowy zastosowania magnetycznego rezonansu jądrowego w chorobach układu wydalniczego. Doktorant przybliżył w niej zasadę działania rezonansu magnetycznego oraz obecne zastosowania diagnostyczne, głównie związane z chorobami nerek. Druga część wstępu to raczej wprowadzenie do terapii fotodynamicznej niż opis aktualnego zastosowania tej techniki w chorobach układu wydalniczego. Lektura tej części dysertacji pozostawia wrażenie pewnego pośpiechu w trakcie wykonywania przeglądu artykułów naukowych, na co wskazuje m.in. nieco nieuporządkowana forma tego rozdziału.

Cel pracy doktorskiej obejmował ocenę zastosowania techniki rezonansu magnetycznego do obrazowania wycinków tkankowych *in vitro* raka nerki oraz ocenę zmian w wycinkach tkankowych *in vitro* po poddaniu ich terapii fotodynamicznej. Cel pracy z pewnością był zadaniem niełatwym oraz wymagającym dużego zaangażowania Doktoranta w planowanie i prowadzenie interdyscyplinarnych badań.

W **Części doświadczalnej** Doktorant podał zarys metodyki badawczej użytej do przeprowadzenia badań eksperymentalnych. Brakuje tu jednak starannego wykazu odczynników i materiałów zastosowanych w pracy jak też szczegółów związanych z użytą w badaniach aparaturą, jak np. lokalizacji firmy produkującej aparaturę badawczą czy wersji wykorzystywanego oprogramowania MATLAB bądź VOLUME VIEWER. W tej części pracy

nie zostały również wyszczególnione zastosowane w terapii fotodynamicznej substancje fotouczulające.

Wyniki pracy zostały zilustrowane 69 rycinami i 8 tabelami. Z kolei **dyskusja** złożona jest z krótkiej analizy otrzymanych wyników oraz z przeglądu prac naukowych dotyczących diagnostyki i leczenia nowotworu nerki w Polsce i na świecie. Wydaje się, że przy takim rozkładzie treści, byłoby zasadniej umieścić ten podrozdział (nr 5.3.) w części teoretycznej dysertacji. Takie przesunięcie prawdopodobnie umożliwiłoby pełniejsze wprowadzenie czytelnika w badania naukowe prowadzone w ramach pracy doktorskiej.

Zwięzłe **Wnioski** wskazują na łatwość Doktoranta do formułowania w sposób klarowny i komunikatywny dokonań pracy badawczej.

Wśród **najważniejszych osiągnięć** pracy doktorskiej Pana lek. med. Piotra Przyczyny można wymienić:

- potwierdzenie przydatności zastosowania czasów relaksacji MR w diagnostyce różnicowej tkanek nowotworowych i zdrowych pochodzących z nerki z wykorzystaniem urządzenia o indukcji pola magnetycznego 1,5 T;
- potwierdzenie znaczących różnic pomiędzy tkanką nowotworową nerki przed i po zastosowaniu terapii fotodynamicznej *in vitro*, co stanowi podstawę kolejnych badań ukierunkowanych na zastosowanie tej metody w klinice.

Warto z uznaniem podkreślić, że Doktorant prowadził badania histopatologiczne, które stanowią podstawę Jego zaangażowania zawodowego oraz opanował złożone i czasochłonne metodyki rezonansu magnetycznego i terapii fotodynamicznej *in vitro*. Badania te wymagały niewątpliwie umiejętności pracy w różnych zespołach klinicznych i laboratoryjnych, co może świadczyć o dobrej organizacji pracy i posiadaniu tzw. kompetencji miękkich, bardzo przydatnych w zespołach interdyscyplinarnych.

Lektura przedstawionej dysertacji skłania do postawienia kilku pytań. Wywiązując się z obowiązku recenzenta chciałam prosić o odniesienie się do następujących uwag.

1. W części metodycznej pracy brakuje opisu pacjentów, od których pobierano próbki do badań. Brakuje również typu i stopnia zaawansowania złośliwego nowotworu nerki. Wydaje się, że tego typu informacje pozwoliłyby na bardziej wnikliwą analizę rezultatów i mogłyby wnieść nowe dane poprzez powiązanie otrzymanych wyników z np. zaawansowaniem nowotworu.

2. Próbkę poddawane były terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem kilku substancji fotouczulających. Jakie było stężenie poszczególnych substancji fotouczulających? Na jakiej podstawie zostało ono wybrane? W części doświadczalnej brakuje szczegółowego opisu wykonania tych badań.

3. Ryciny 4.1. do 4.10. są podpisane tym samym zwrotem „Zdrowa tkanka nerki”, natomiast ryciny od 4.22. do 4.31. jednym zwrotem „Nowotworowa tkanka nerki”. Proponowałabym tego typu podpisy różnicować, przynajmniej numerem próbki, szczególnie w dokumentacji artykułu naukowego. Czy przedstawione ryciny przedstawiają obrazy histopatologiczne próbek od różnych pacjentów?

4. Wyznaczone średnie wartości czasów relaksacji T_1 po terapii fotodynamicznej tkanek nowotworowych nerki po zastosowaniu kwasu 5-aminolewulinowego są wyższe mniej więcej o 50% od odpowiednich średnich wartości dla pozostałych substancji fotouczulających. Czy znana jest przyczyna tych różnic?

5. Do dyskusji wyników warto byłoby dodać omówienie możliwych przyczyn braku różnicy istotnej statystycznie dla wartości średnich czasów relaksacji T_2 pomiędzy próbkami nowotworowymi przed i po terapii fotodynamicznej przy użyciu protoporfiryny IX, gdyż w pozostałych przypadkach różnice te były istotne statystycznie (Tabela 4.8.).

6. Praca napisana jest poprawnym językiem, choć nie udało się Doktorantowi ustrzec przed ominięciem potknięć redakcyjnych i edytorskich. W kilku miejscach obecne są powtórzenia, zwroty żargonowe czy też niezrozumiałe określenia, które mam wrażenie mogą wynikać z niedoskonałego tłumaczenia tekstu artykułów naukowych z wersji anglojęzycznej. I tak np.:

- „uzasadnione są większe badania podłużne..” (str. 12) – czy dobrze rozumiem, że chodziło o badania wieloletnie (ang. *longitudinal*)?

- „środki kontrastujące źle wpływają na nerki” – raczej wpływają niekorzystnie na funkcje nerek (str. 76);

- „środek może być podany, gdy wyniki są prawidłowe, zaś gdy wyniki odbiegają od normy, powinno się go zmniejszyć, by nie pogorszyć stanu pacjenta” (str. 76) – zmniejszyć powinno się dawkę preparatu;

- „wskaźnik ciężkości choroby” (str. 78) – wskaźnik zaawansowania choroby.

Wymienione wyżej uchybienia nie obniżają pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej autorstwa lek. med. Piotra Przyczyny, która stanowi opracowanie wartościowe zarówno z poznawczego, jak i praktycznego punktu widzenia. Stwierdzam, że w pełni odpowiada ona warunkom formalnym i merytorycznym stawianym rozprawom doktorskim zawartym w art. 179 ust. 1 ustawy z dn. 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2019 r., poz. 1655) w związku z art. 11, 12, 13, 13 a, 14, 14 a, 15 i 20 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i wnoszę do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lek. med. Piotra Przyczynę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk, 21 marca 2022 r.

p.o. KIEROWNIK KATEDRY
Biofarmacji i Farmakodynamiki


dr hab. Danuta Siluk, prof. uczelni

