

Katowice, 14.01.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

na stopień doktora w dyscyplinie nauk o zdrowiu Pana lek. Piotra Bara
pt. *„Ocena tkankowego stężenia wybranych leków biologicznych za pomocą
Magnetycznego Rezonansu Jądrowego u chorych z wrzodziejącym zapaleniem
jelita grubego”*

wykonanej pod kierunkiem Pana dr hab. n. med. Davida Aebishera, prof. UR

Formalna podstawa wykonania recenzji

Podstawą wykonania recenzji było pismo Prorektora ds. Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego Pana Prof. dr hab. n. med. Artura Mazura z dnia 29.11.2021 r. (CM/5200/B-94/2021). Przedmiotem recenzji jest ocena czy rozprawa doktorska spełnia wymagania ustawowe 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 późn. zm.).

Uzasadnienie podjęcia tematu

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ang. colitis ulcerosa; CU*) jest nieswoistą chorobą zapalną jelit, dotykającą najczęściej osoby w młodym i średnim wieku. W przebiegu choroby, proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego. Etiologia wrzodziejącego zapalenia jelit nie jest w pełni poznana, a liczne prowadzone badania wskazują, że na rozwój CU wpływają zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne, jak i środowiskowe. To choroba w większości przypadków o przewlekłym, ciężkim przebiegu. Niestety, pomimo stosowania w farmakoterapii CU wielu leków: kwasu 5-aminosalicylowego (z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych), glikokortykosteroidów, antybiotyków czy leków immunosupresyjnych, u około 10% chorych nie udaje uzyskać się zadowalającej remisji. Nadzieję dają wprowadzone do leczenia pod koniec

Katedra i Zakład
Biofarmacji
Wydziału Nauk
Farmaceutycznych
w Sosnowcu
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach

41-200 Sosnowiec
ul. Jedności 8
www.biofarmacja.sum.edu.pl

ADIUNKT
Dr hab. n. farm.
Ewa Chodurek
tel.: (+48 32) 364 12 67
660 914 760
echodurek@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

XX wieku, leki biologiczne. W ten nurt badań wpisuje się rozprawa doktorska Pana lek. Piotra Bara, który w przedstawionej do recenzji pracy wykorzystał magnetyczny rezonans (MRI) do oszacowania stężenia wybranych leków biologicznych w tkankach jelita grubego.

Ocena formalna i merytoryczna pracy

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska na typowy układ, zawiera dziewięć głównych rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiały i metodę, wyniki i ich omówienie, dyskusję, wnioski, bibliografię oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin. Całość poprzedzona została wykazem skrótów i uzupełniona załącznikami, takimi jak: kopia zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Rzeszowskiego (Uchwała Nr 08/11/2018) oraz wykaz publikacji, rozdziałów w książce oraz konferencji naukowych krajowych i międzynarodowych w których uczestniczył Doktorant. Praca liczy 159 stron, zawiera 22 tabele oraz 55 rycin. Imponująca jest liczba wykorzystanych pozycji literaturowych 355, w tym aż 44 prace, które zostały wydane w latach 2020-2021. Wszystkie pozycje piśmiennicze to publikacje o zasięgu międzynarodowym w języku angielskim, które zostały starannie dobrane do przedstawionych zagadnień.

Wstęp teoretyczny wskazuje na znajomość zagadnień związanych z wykonanymi przez Autora pracy badaniami. We wstępie, Autor dokonał charakterystyki wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), opisując jego przebieg, leczenie i diagnostykę. Zamieścił informacje dotyczące epidemiologii i etiopatogenezy WZJG oraz objawów klinicznych i charakterystyki morfologicznej WZJG. Dla mnie szczególnie interesujący jest rozdział 1.7. w którym Doktorant, przedstawił charakterystykę leków biologicznych, szczegółowo opisując Infliksimab i Wedolizumab, ich budowę, mechanizm działania i znaczenie w terapii chorób zapalnych jelit. W ostatniej części wstępu, Doktorant przedstawił aktualny stan wiedzy na temat wykorzystania obrazowania MRI zarówno w wykrywaniu jak i w diagnostyce niektórych chorób (np. chorobach serca, raku mózgu).

Celem pracy jaki podjął się zrealizować Pan lek. Piotr Bar było zastosowanie techniki obrazowania za pomocą magnetycznego rezonansu (MRI) do oceny tkankowego stężenia wybranych leków biologicznych: Infliksimabu i Wedolizumabu u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zakwalifikowanych do tego typu terapii.

Wybór tematyki rozprawy oraz jej głównego celu należy uznać za właściwy krok w rozwój nauk farmaceutycznych i medycznych. Doktorant umiejętnie dostrzegł lukę badawczą, a zarazem podjął próbę badania pomimo małej dostępności próbek biologicznych.

Materiał badawczy niniejszej pracy stanowiły wycinki pobrane od 30 pacjentów, u których zdiagnozowano *colitis ulcerosa*, leczonych w Klinicznym Szpitalu nr 2 w Rzeszowie. W rozdziale „Materiały i metoda” Autor przedstawił charakterystykę grupy badawczej oraz zakres stosowanych metod: od oznaczenia stężenia Infliksimabu w surowicy krwi z wykorzystaniem immunoenzymatycznego testu ELISA, poprzez wyniki badań endoskopowych i histopatologicznych, po ocenę tkankowego stężenia badanych leków biologicznych przy pomocy magnetycznego rezonansu (MRI). Bardzo dokładnie opisał metodę wyznaczania czasów relaksacji T_1 i T_2 w tkankach jelita grubego za pomocą aparatu rezonansu jądrowego (MRI) o polu magnetycznym 1,5 Tesli.

Wyniki badań Pan lek. Piotr Bar przedstawił w czytelny sposób, w formie licznych wykresów i tabel. Należy podkreślić iż Autor wykonał szczegółową analizę statystyczną wyznaczonych parametrów oraz wyznaczył mapy czasów relaksacji T_1 , T_2 , w badanych tkankach z użyciem profesjonalnego oprogramowania, co podnosi wartość uzyskanych wyników.

W rozdziale „Wyniki” przedstawiono stężenie tylko dla jednego z podawanych pacjentom leków (Infliksimabu) w surowicy krwi, taka informacja nie została podana w przypadku pacjentów leczonych Wedolizumabem.

Wyznaczono czasy relaksacji T_1 i T_2 dla wycinków z tkanki jelita grubego, które nie wykazywały choroby (tzw. zdrowe), czasy relaksacji T_1 i T_2 dla wycinków z tkanki chorej jelita grubego, czasy relaksacji dla T_1 i T_2 czystych roztworów przeciwciał Infliksimabu i Wedolizumabu, czasy relaksacji T_1 i T_2 dla wycinków z tkanki chorej jelita grubego po terapii Infliksimabem, oraz czasy relaksacji T_1 i T_2 dla wycinków z tkanki chorej jelita po terapii Wedolizumabem.

Z pomiarów MRI było możliwe rozróżnienie tkanki zdrowej od chorej jelita grubego, oraz tkanki chorej od tkanki po podaniu leków Infliksimabu i Wedolizumabu.

Doktorant przedstawił wykonanie kalibracji stężenia obu leków w tkance zdrowej i chorej. Następnie szczegółowo określił postępowanie eksperymentalne w przypadku pomiaru tkanki z nieznaną ilością leku. Liczba wykonanych pomiarów pozwala przyjąć wyniki za wiarygodne.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorant poprawnie sformułował wnioski, które ściśle korelują z założonymi celami pracy.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na pewne niedociągnięcia i niejasności formalne:

- We wstępie pomimo, iż Doktorant bardzo dokładnie scharakteryzował badane leki biologiczne, to jednak w mojej opinii zabrakło informacji na temat właściwości farmakokinetycznych badanych leków, które niewątpliwie mają wpływ zarówno na skuteczność działania jak i bezpieczeństwo farmakoterapii.
- Jednym z postawionych celów pracy było oszacowanie stężenia Infliksimabu w surowicy krwi. Czym kierował się Autor pracy dokonując oznaczeń stężenia w surowicy krwi tylko dla Infliksimabu?
- Praca powinna mieć bardziej rozbudowaną dyskusję wyników. Dla mnie jako farmaceuty, zabrakło opisu rycin obrazujących zmiany obserwowane w badaniach endoskopowych i histopatologicznych.

Przed publikacją rezultatów pracy należy wyeliminować powtarzające się fragmenty tekstu oraz poprawić pewne sformułowania, np. „...u pacjentów niesteroidowych”, „...ilość stosowanej dawki”, „obrazy z pomiarów pacjentów” oraz doprecyzować stosowane w wykazie skróty, np. MRI - ang. Magnetic Resonance Imaging, 5-ASA - ang. 5-aminosalicylic acid.

Wymienione powyżej uwagi i sugestie w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej pracy, którą oceniam pozytywnie.

Wniosek końcowy

Oceniana praca Pana lek. Piotra Bara jest oryginalnym opracowaniem naukowym i stanowi innowację diagnostyczną dla metody MRI stosowanej u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Może być przydatna jako wstęp do dalszych badań z perspektywy zastosowania tej metody w badaniach klinicznych. W związku z powyższym podjęcie się przez Doktoranta oceny tkankowego stężenia wybranych leków biologicznych za pomocą MRI u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, uważam za uzasadnione i przyczyniające się do rozwoju nauk o zdrowiu w dziedzinie diagnostyki MRI i diagnostyki u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Podsumowując, rozprawa doktorska Pana lek. Piotra Bara pt. *„Ocena tkankowego stężenia wybranych leków biologicznych za pomocą Magnetycznego Rezonansu Jądrowego u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego”* spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim na stopień doktora nauk o zdrowiu określone w obecnie obowiązujących aktach prawnych (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 późn. zm.) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie Pana lek. Piotra Bara do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora w dyscyplinie nauk o zdrowiu.

Wnoszę także do Wysokiej Rady Dyscypliny Uniwersytetu Rzeszowskiego o wyróżnienie tej bardzo wartościowej rozprawy doktorskiej nie tylko z uwagi na doskonały warsztat badawczy, liczbę wykonanych analiz, ale przede wszystkim ze względu na unikatowe rezultaty uzyskane metodą MRI w badaniach klinicznych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, mogące przyczynić do indywidualizowania farmakoterapii.

Sosnowiec, 14.01.2022 r.

Ewa Chodurek