

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 Uniwersytetu Rzeszowskiego
oraz w Klinicznym Zakładzie Patomorfologii Klinicznego Szpitala nr 2 w Rzeszowie**

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

oraz dr hab. n. med. Agnieszki Gala-Bładzinskiej, prof. UR.

Przedstawiona mi do recenzji praca Pana lek. med. Piotra Przyczyny liczy 120 stron. Układ pracy jest typowy mianowicie Wstęp, Cel Pracy, Metodologia, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Bibliografia, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Spis Tabel i Rycin, Wykaz Skrótów oraz Załączniki (kopia Zgody Komisji Bioetycznej UR i Wykaz Biblioteczny dorobku).

We wstępie lek. med. Piotr Przyczyna posłużył się opisem 106 pozycji literaturowych. Wszystkie pozycje literaturowe to prace o zasięgu międzynarodowym i stosunkowo wydane w ostatnich latach. Około 75% pozycji literaturowych wstępu pochodzi z ostatnich 5 lat, co świadczy o aktualnym problemie diagnostycznym przedstawionym w pracy doktorskiej. Pod względem merytorycznym wprowadzenie do pracy przedstawia zastosowanie Magnetycznego Rezonansu Jądrowego (MRI) i Terapii Fotodynamicznej w urologii. Stosunek prac opisujących obie techniki jest wyrównany i stanowi 48 prac dla MRI i 58 dla techniki PDT. Doktorant wykazał że chociaż MRI używany jest od ponad 50 lat to nowsza technika PDT wykorzystująca terapię i diagnostykę fotodynamiczną rozwija się bardzo dynamicznie. Dobrze dobrane pozycje literaturowe autorstwa lekarzy-naukowców i inżynierów-fizyków medycznych z wiodących placówek medycznych powodują zaciekawienie czytelnika pracą.

Nie jest to jednak tekst wolny od niedociągnięć interpunkcyjnych jednak należy przyznać, że nie jest to też teoria łatwa do opisu w kilku stronach, bo stanowi zaledwie 11 stron pracy doktorskiej.

Cel pracy lek. med. Piotra Przyczyny był dwuetapowy: w kroku pierwszym doktorant skupił się na metodzie obrazowania MRI do oceny wycinków tkankowych *in vitro* raka nerki, na podstawie zmiany stężenia wody w tkance zdrowej i nowotworowej przed i po zastosowaniu terapii fotodynamicznej PDT. Podjęte działania PDT *in vitro* przy użyciu różnych fotouczulaczy ukierunkowanych na śmierć komórek nowotworowych tkanki nerki Doktorant wyróżnia jako oddzielny krok w pracy.

Badania przedstawione w tej rozprawie uzyskały pozytywną opinie wydaną przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Rzeszowskiego w roku 2018 co udokumentowano Uchwałą nr 08/11/2018 Komisji Bioetycznej UR.

Doktorant rozpoczął zbiór materiału biologicznego (obecnie zdeponowanego w Biobanku UR) a następnie podjął badania histopatologiczne, MRI i PDT. Prace trwały 3 lata co stanowi o czasochłonności na każdym etapie.

Zdeponowaną w Biobanku spójną biologicznie kolekcję Doktorant przebadął obiema technikami MRI i PDT skupiając się na porównaniach tkanki zdrowej i tkanka chorej z tkanka nowotworową po potraktowaniu przez różne fotouczulacze. Dobór fotouczulaczy uważam za właściwy są wśród nich fotouczulacze dopuszczone już do badań klinicznych jak i te tylko eksperymentalnie stosowane w PDT. Do wykonania doświadczeń Doktorant użył Róż Bengalski, sól disodowa protoporfiryny IX, Dichlorek ftalocyjaniny krzemu oraz chlorowoderek kwasu 5-ALA. Zaś, pomiar MRI zastosował do tkanek nowotworowych nerki *in vitro* po wcześniejszym zastosowaniu terapii PDT *in vitro*. Skany MR wykonał dla wszystkich wycinków poddanych terapii, jednak w pracy przedstawił obrazy map wybranych tkanek. Wybrał obszar pomiarowy ROI w obrazowanych tkankach w celu obliczenia wartości T_1 i T_2 . Otrzymane dane z badania MRI (obrazy DICOM) wykorzystał w celu wykonania wykresów oraz mapy czasów relaksacji T_1 i T_2 .

W dyskusji Doktorant posłużył się analizą wyników własnych i przeanalizował je z literaturą umieszczając 61 prac również pochodzących z ostatnich lat. Wydaje się, że dobór

prac był wystarczająco treściwy. Doktorant wykazał, że rola MRI w diagnostyce nerek polega głównie na różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych u pacjentów, którzy nie mogą przejść tomografii komputerowej z dożylnymi środkami kontrastowymi lub w przypadkach nie diagnostycznych wyników tomografii. Przytoczone dane sugerują, że MRI ma większą czułość w ocenie skomplikowanych torbieli, jednak implikacje kliniczne nadal wymagają użycia kilku metod diagnostycznych. Co zaś dotyczy terapii PDT *in vitro* lub *in vivo* jest ona wciąż relatywnie nowym podejściem w leczeniu i diagnostyce raka nerki.

Doktorant zebrał imponującą liczbę próbek tkanek raka nerki. Praca wykazała, że za pomocą MRI jest możliwe rozróżnianie tkanki nowotworowej i zdrowej. Zastosował aparat klinicznego rezonansu magnetycznego do pomiaru czasów relaksacji podłużnej spin-sieć (T_1) oraz poprzecznej spin-spin (T_2) w tkankach nowotworu nerki. Badania te oceniły monitorowanie stężenia wody i fotokonsumpcji tlenu wykorzystując rozpuszczony tlen jako endogeny środek kontrastowy MR przed i po działaniu fotodynamicznym *in vitro*. Przez badanie MRI Doktorant dostarczył informacji o wielkościach czasów relaksacji wody i ich różnicach w tkance zdrowej i nowotworowej.

PDT wykonane przez Doktoranta wykazało, że terapia fotodynamiczna dała efekty umiarkowanej komórek. Doktorant scharakteryzował efekty PDT za pomocą badań histopatologicznych, które wykazały i uwidoczniły znaczące różnice pomiędzy tkanką nowotworową nerki pobraną tuż po zabiegu biopsyjnym a tkanką, która została poddana terapii PDT.

Mam kilka pytań do dyskusji:

1. Jakie ograniczenia programowe i aparaturowe wystąpiły w trakcie optymalizacji pomiarów czasów relaksacji w tkance nerki? Czy sprawdzał Pan różne metody optymalizacji w swoich badaniach?
2. Jak ocenia się błąd pomiarów czasów relaksacji w rozróżnianiu obszarów tkanki zdrowej od chorej?
3. Proszę aby doktorant podał obecny sposób aplikacji terapii fotodynamicznej w chorobach nerek.

Przedstawioną do recenzji mi pracę oceniam pozytywnie. Doktorant wykazał dojrzałość naukową w planowaniu i przeprowadzaniu badań histologicznych, MRI i PDT.

Na podstawie wymienionych rezultatów i analizie przedstawionej do recenzji pracy wnioskuję, że rozprawa doktorska lek. med. Piotra Przyczyny 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 lek. med. Piotrowi Przyczynie stopnia doktora nauk o zdrowiu.

Demian Kozłowski