



Poznań, dn. 18 lutego 2019 r.

## O C E N A

### **Osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej doktora nauk medycznych Veria Khosrawipour w postępowaniu habilitacyjnym prowadzonym przez Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Doktor nauk medycznych Veria Khosrawipour urodził się w Teherania (Iran). W 2003 roku ukończył liceum, Schiller-Schule w Bochum (Niemcy). Jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej Ruhr-University Bochum w Niemczech w 2009 roku. Stopień doktora nauk medycznych uzyskał w 2010 r. na podstawie rozprawy pt.: *„Badanie nad prognostycznym znaczeniem podwyższonych wyników badania krwi markera stanu zapalnego w postaci białka C-reaktywnego (CRP) w aspekcie ogólnego i kardiowaskularnego ryzyka zgonu w pacjentów w starszym wieku leczonych przez lekarza pierwszego kontaktu”*.

W latach 2011-2012 odbył rezydenturę w Klinice Neurochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego w Gottingen (Niemcy), następnie od 2012 do 2013 roku w Katedrze Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Bochum. W latach 2013-2014 odbył staż kliniczny w Klinice Chirurgii Urazowej Szpitala Uniwersyteckiego w Bochum. Od 2014 do 2016 roku był rezydentem w Klinice Chirurgii Ogólnej i Specjalistycznej Chirurgii Narządowej Centrum Zrakowacenia Otrzewnej Szpitala Uniwersyteckiego w Bochum. Od 2017 roku do dnia dzisiejszego zatrudniony jest w Oddziale Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej w Ortho-Clinic w Dortmundzie (Niemcy).

Dr Veria Khosrawipour w 2007 roku odbył staż kliniczny w Klinice Chorób Płuc i Intensywnej Terapii Medycznej, następnie w Klinice Chirurgii Plastycznej i Rekonstrukcyjnej w University of Southern California w Los Angeles. W 2008 odbył dwumiesięczny staż kliniczny w Klinice Neurochirurgii i Neuroradiologii Interwencyjnej w Instytucie Neurobiologii Medycznej, Szpitala w Santa Barbara w Kalifornii. W latach

2010 roku uzyskał Amerykańskie Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza po zdaniu egzaminów w Amerykańskiej Izbie Lekarskiej.

### Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe zatytułowane: „Techniczna, aplikacyjna i biologiczna koncepcja dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej aerozolem”, kandydat przedstawił w formie cyklu pięciu oryginalnych tematycznie powiązanych publikacji. Wszystkie prace opublikowano w pismach recenzowanych (baza JCR) o łącznym **IF = 13,466** (zakres: 1,792 – 3,503) oraz 145 punktów MNiSW. Publikacje ukazały się drukiem, w latach 2016 – 2018. W 3 publikacjach kandydat jest pierwszym autorem w dwóch drugim. Swój udział w publikacjach kandydat ocenia na 40-80%. Powyższe fakty wskazują na wiodącą rolę Veria Khosrawipour w przedstawionym cyklu publikacji.

Dootrzewnowa chemioterapia podciśnieniowa aerozolem (PIPAC – Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) może stanowić alternatywną metodą leczenia w przypadku zaawansowanych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego z przerzutami do otrzewnej. Obecnie metoda ta jest coraz częściej stosowana w wielu szpitalach w Europie, jak i na świecie. Ponadto, PIPAC pokonuje ograniczenie klasycznej chemioterapii dootrzewnowej, które wynikają z podaniem leku w formie płynnej. W metodzie PIPAC roztwór zawierający lek dostarczany jest za pomocą mikropompy do jamy otrzewnej po wytworzeniu odpowiedniego ciśnienia dzięki temu lek dostarczony jest w formie kropelek aerozolu zapewniając jednorodną dystrybucję cytostatyku w obrębie jamy otrzewnej. Ponadto, dostarczone ciśnieniu poprawia penetrację leku do guza.

W serii eksperymentów habilitant ocenił wpływ różnych parametrów leczenia związanych z metodą PIPAC na efekt cytotoksyczny w stosunku do linii komórkowych raka jelita grubego. W badaniu wykazano, że ilość podawanego cytostatyku, czas ekspozycji na cytostatyk oraz ciśnienie nie wpływają na efekt cytotoksyczny. Najistotniejszym wnioskiem tego badania jest fakt, że czas ekspozycji na lek nie wpływa na jego cytotoksyczność. Wyniki powyższego badania przyczyniły się do skrócenia w praktyce klinicznej całkowitego czasu zabiegu z około 60 minut do mniej niż 30 minut. Takie znaczne skrócenie czasu zabiegu wpływa na zmniejszeniem ilości działań

niepożądanych wynikających z długości znieczulenie ogólnego oraz zmniejszenie śmiertelności okołoperacyjnej.

Do przeprowadzenia kolejnej serii eksperymentów użyto specjalny model podobny do laparoskopii z wykorzystaniem *ex vivo* świeżej otrzewnej świni, w celu zbadania dystrybucji przestrzennej doksorubicyny w postaci aerozolu. Wykazano, że pozycja mikropompy uwalniającej cytostatyk ma wpływ na jego penetrację szczególnie w obszarach po przeciwnej stronie dyszy. Do tej pory uważano, że dostarczany w postaci aerozolu cytostatyk metodą PIPAC rozkłada się jednorodnie w obrębie całej jamy otrzewnej. W przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień mówiących o jednorodności dystrybucji leku habilitant wykazał, że jest ona niejednorodna.

W celu przeprowadzenia dalszych badań dotyczących niejednorodności rozkładu cytostatyku przeprowadzono kolejne eksperymenty z wykorzystaniem modelu zwierzęcego. Po zastosowaniu metody PIPAC u świni pobrano tkankę otrzewnej z różnych okolic i zmierzono wskaźnik penetracji doksorubicyny. Wyniki badań wykazały, że we wszystkich pobranych wycinkach zanotowano kontakt tkanki z doksorubicyną, jednak głębokość penetracji cytostatyku była różna. Autorzy podkreślają, że głębokość penetracji może fizjologicznie różnić się w różnych regionach otrzewnej.

W celu określenia zakresu niejednorodności rozkładu leku przeprowadzono kolejny eksperyment wykorzystując peritoneografię scyntygraficzną z radioaktywnym izotopem  $^{99m}\text{Tc}$  w postaci nadtechnecjanu podanego do otrzewnej podczas stosowania metody PIPAC. Wyniki badania u świni wykazały, że dystrybucja aerozolu jest niejednorodna potwierdzając wcześniejsze wyniki badań habilitanta.

Podsumowując, habilitant przedstawił możliwe udoskonalenia w codziennym stosowaniu metody PIPAC, takie jak regulowanie odległości pomiędzy pompą a tkanką, jak również możliwość skrócenia czasu trwania zabiegu.

Wyniki zaprezentowanych badań są oryginalne, wnoszą nowe informacje do piśmiennictwa światowego i rozszerzają naszą wiedzę związaną z metodą PIPAC służącą do leczenia chorych na nowotwory złośliwe ze współistniejącymi przerzutami do otrzewnej.

## Ocena dorobku naukowego

Cały dorobek naukowy Dr Veria Khosrawipour obejmuje 16 oryginalnych publikacji, w tym 14 opublikowanych w czasopismach z Impact Factor o wartości **37,01**. W 12 pracach z IF kandydat jest pierwszym lub drugim autorem. Łączna liczba punktów KBN/MNiSW wynosi 385. Liczba **cytowań wynosi 75 (bez autocytowań 55), index Hirscha = 6** (Web of Science).

Pozostałe prace badawcze Dr Veria Khosrawipour poza opisanym osiągnięciem naukowym również tematycznie dotyczyły dootrzewnowej chemioterapii podciśnieniowej aerozolem – PIPAC [8 publikacji]. Ponadto kandydat zajmował się: (i) badaniami nad wpływem terapeutycznym leków przeciwwirusowych na chemiooporne komórki raka gruczołowego jelita grubego [1 publikacja], (ii) oceną skuteczności radioterapii paliatywnej u chorych na raka przełyku [1 publikacja].

Kandydat jest wykonawcą grantu przyznanego przez Niemieckie Towarzystwo Badawcze (DFG) obejmującego wdrożenie standardowego modelu zwierzęcego do oceny dootrzewnowej chemioterapii aerozolem.

Dr Veria Khosrawipour był i jest recenzentem w 2 specjalistycznych czasopismach medycznych (*World Journal of Surgical Oncology, Journal of Medicine and Therapeutics*). Jest członkiem kolegium redakcyjnego w 2 czasopismach (*International Journal of Experimental Medical Sciences, Annals of Pharmacology and Pharmaceutics*).

## Osiągnięcia dydaktyczne i propagowanie nauki

Habilitant w trakcie dotychczasowej kariery naukowej był aktywnie zaangażowany w procesie dydaktycznym i popularyzującym naukę. W latach 2012-2016 pracując w Ruhr-University Bochum w Niemczech prowadził zajęcia ze studentami medycyny z zakresu anatomii prawidłowej, chirurgii ogólnej, chirurgii urazowej i ortopedii. W latach 2012-2015 na Wydziale Fizyki Medycznej Uniwersytetu Technicznego w Dortmundzie prowadził zajęcia dla studentów fizyki medycznej z zakresu anatomii prawidłowej. W roku 2016 w Szpitalu Uniwersyteckim Ruhr-University w Bochum prowadził spotkania naukowe ze studentami medycyny

obejmujące tematykę związaną z modelami komórkowymi oraz zwierzęcymi, jak i zagadnienia z zakresu leczenia przerzutów do otrzewnej.

#### Osiągnięcia organizacyjne

Dr Veria Khosrawipour podjął międzynarodową współpracę badawczą dotyczącą leczenia podciśnieniowego aerozolem zmian nowotworowych w obrębie jamy otrzewnej. Do Ośrodków objętych współpracą należą Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala Uniwersyteckiego w Dusseldorfie, Klinika Chirurgii Uniwersytetu w Kalifornii, Katedra Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu oraz Oddział Chirurgii Urazowej i Ortopedii Ortho-Clinic w Dortmundzie.

#### Wnioski końcowe

Osiągnięcie naukowe kandydata jest oryginalne w skali światowej o dużej wartości poznawczej i aplikacyjnej. Całkowity dorobek naukowy jest wyróżniający. Osiągnięcia zawodowe, organizacyjne i dydaktyczne są wysoce ponadstandardowe. W związku z powyższym stwierdzam, że doktor nauk medycznych Veria Khosrawipour spełnia kryteria do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego. W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o nadanie dr Veria Khosrawipour stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

*Jacek Malinowski*

