

Łódź, 08 styczeń 2019

**Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kuzdak**

**Specjalista chirurg**

**Kierownik Kliniki Chirurgii Endokrynologicznej**

**Ogólnej i Naczyniowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

W dniu 12 listopada 2018 roku zostałem powołany przez Centralną Komisję ds. stopni i tytułów Naukowych w skład Komisji Habilitacyjnej w charakterze recenzenta dorobku naukowego **dr Waldemara Balcerzaka** – asystenta w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza – Radeckiego we Wrocławiu. Postępowanie habilitacyjne jest prowadzone na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w dziedzinie: nauki medyczne w dyscyplinie: medycyna.

Otrzymałem komplet dokumentów z pismem przewodnim od Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 27.11.2018 roku DL/N/3650/2018.

Na pełną dokumentację habilitanta składają się:

- 1) Wniosek z tytułem osiągnięcia naukowego „Poszukiwanie nowych metod diagnostycznych w nowotworach tarczycy”.
- 2) Kopia dyplomu doktora nauk medycznych.
- 3) Autoreferat w języku polskim i angielskim.
- 4) Monografia habilitacyjna.
- 5) Wykaz opublikowanych prac naukowych oraz analiza cytowani wg Web of Science.
- 6) Dane teleadresowe oraz dwie płyty CD z wersją elektroniczną dokumentów.

Stwierdzam że dokumentacja jest kompletna i wystarczająca dla wydania opinii o dorobku naukowym Habilitanta.

Badania epidemiologiczne wskazują na rosnącą liczbę patologii tarczycy. Blisko 100 milionów Europejczyków leczy wole, stany zapalne tarczycy, zaburzenia czynnościowe i zmiany guzkowe. W badaniach autopsyjnych u osób po 50 roku życia stwierdza się zmiany ogniskowe w miększu tarczycy. W ostatnich latach lawinowo rósł odsetek nowotworów gruczołu tarczowego. Stanowi to duże wyzwanie w zakresie diagnostyki i leczenia wola guzkowego i istotnie obciąża budżet służby zdrowia. Największy postęp w diagnostyce guzów tarczycy uzyskano w ostatnich latach w zakresie badań cytologicznych. Poprawa jakości obrazu

w ocenie ultrasonograficznej i wprowadzenie opcji elastograficznej pozwala na typowanie guzków podejrzanych klinicznie i obrazowo do nakięcia. Wprowadzenie immunohistochemii i podział na sześciostopniową skalę Bethesda istotnie podwyższyła czułość i wczesną wykrywalność zmian złośliwych w gruczole tarczowym wymagających pilnej tyreoidektomii. Biorąc pod uwagę skalę problemu (25 tysięcy operacji tarczycy rocznie w Polsce, 88 tysięcy w Niemczech) zadaniem diagnostyki zmian nowotworowych wola jest wprowadzenie nowych technik prognozujących rozrost złośliwy guzka celem ograniczenia odsetka zbędnych operacji wysoko postawionego w hierarchii gruczołu wewnętrznego wydzielania.

Założenia i cele pracy są zasadne, prawidłowo sformułowane i niezwykle istotne klinicznie. Na podkreślenie zasługuje nowatorski charakter prac i udział wielu Zespołów badawczych wyposażonych w nowoczesny sprzęt pozwalający na wykonanie szeregu badań z zakresu biochemii i biofizyki oraz dogłębnej wiedzy o zmianach struktury białek w procesie nowotworzenia zgodnych z hipotezą Pledgera.

Przedstawienie wyników przeprowadzonych badań w formie monografii jest zasadna ze względu na nowatorski charakter prac. Monografia obejmuje 71 stron druku z typowym podziałem na wstęp, cel i założenia, materiał i metody, ocena przydatności wybranych metod diagnostycznych, podsumowanie, dyskusje, wnioski, spis piśmiennictwa i streszczenie.

Wstęp obejmuje epidemiologię raka tarczycy i przyjęte zasady diagnostyki obrazowej i laboratoryjnej. Przy omawianiu roli Tyreoglobuliny jako markera zróżnicowanych raków tarczycy należało podkreślić że białko syntetyzowane jedynie w komórce pęcherzykowej tarczycy jest najbardziej czułym i specyficznym czynnikiem nawrotu choroby nowotworowej po tyreoidektomii totalnej z powodu raka brodawkowatego i pęcherzykowego tarczycy po wykluczeniu wysokiego miana przeciwciał antytyreoglobulinowych.

Przydatność grupy markerów specyficznych dla wszystkich nowotworów ogranicza niska czułość. Najlepiej poznanym i rutynowo określanym w podejrzeniu zespołów wielogruzołowych białkiem o aktywności kinazy tyrozynowej jest RET. Ocena mutacji tego genu techniką RT-PCR prognozuje rozwój raka rdzeniastego w rodzimym typie nowotworu.

Z kolei mutacje w genie RAS stwierdzane są w 50% raków tarczycy. Z kolei białko BRAF odpowiedzialne za przekazanie sygnału mitagennego (kinaz MAP) stwierdzone jest w 38-69% przypadków raka brodawkowatego tarczycy i istotnie koreluje z wystąpieniem przerzutów co istotnie modyfikuje rozległość operacji i dawkę radiojodu.

Analiza powyższych danych stanowi podstawę ustalenia celów przedstawionych badań.

Celem pracy było zbadanie przydatności w diagnostyce zmian w tkankach trzech nowatorskich metod w diagnostyce nowotworów tarczycy. Praca obejmuje cztery kierunki

badania przedstawione na 15, 16 i 17 stronie monografii. Pierwsze dwa kierunki badań miały na celu przygotowanie technologii ekstrahowania tkanek pobranych od chorych w trakcie operacji i ustalenie zasad ich przechowywania.

W trzecim punkcie kierunków badań jest zastosowanie bibliotek fluoryzujących estrów arylowych aminofosfonianów do konstrukcji matryc diagnostycznych z ewentualnością skonstruowania czipów diagnostycznych różnicujących tkankę prawidłową od nowotworowej. Ta część pracy oparta jest na doświadczeniu Zespołu prof. Zbigniewa Kamińskiego z Politechniki Łódzkiej (28, 29, 70).

Czwarty kierunek badań nad małowcząsteczkowymi metabolitami organizmu w przebiegu patologii gruczołu tarczowego jest wykorzystanie metabolomiki dla poszukiwania czułych biomarkerów (4, 38, 46, 88) procesu nowotworowego.

Materiał (wycinki tkanek) w trakcie operacji wola pobrano od dziesięciu chorych z rakiem brodawkowym, siedmiu z gruczolakiem pęcherzykowym i dziesięciu z wolem obojętnym nienowotworowym.

W drugim etapie badań metabolomicznych pobrano mocz i krew od osiemnastu chorych z rakiem brodawkowym, dwunastu z gruczolakiem pęcherzykowym, dwudziestu z wolem koloidowym. Grupę kontrolną stanowiło siedemnaście osób zdrowych, bez patologii tarczycy. Pomiary metabolomiczne prowadzono techniką HNMR i PNMR protonowego rezonansu magnetycznego przy użyciu spektrometrów Brüker Ultrashield lub Brüker Advance II Ultrashield Plus.

Należy podkreślić, że małe liczebnie grupy badanych mogą być przyczyną niskiej istotności statystycznej uzyskanych wyników, które Autor przedstawia na kolejnych stronach monografii.

Metody zastosowanych badań i uzyskane wyniki Habilitant precyzyjnie przedstawia na 22 stronach monografii (21 do 53). Tekst uzupełniają 33 kolorowe rysunki które znacznie ułatwiają czytelność uzyskanych wyników i precyzyjnie oddają istotę przedstawionych badań.

Na szczególną uwagę zasługuje zachowanie się związków 16 i 17 biblioteki # 2 przedstawiona na rysunku 21. Związki o niskiej fluorescencji wyjściowej znacznie zwiększają widmo w roztworach homogenatów tkankowych szczególnie z tkanki nowotworowej (krzywa niebieska). Z kolei biblioteka #3 w której zastosowano hydrofosfonylowanie zasad Schiffa (71) ryc. 22, 23, 24 daje podstawy do dalszych badań nad konstrukcją czipa diagnostycznego. Najbardziej charakterystyczne widma emisyjne dla związków 32 i 33 przy czwartej długości fali wzbudzającej uzyskano w bibliotece #4 (rys. 25) co potencjalnie stwarza największe szanse na ich użycie w konstrukcji czipa diagnostycznego dla raków tarczycy.

Badania metabolomiczne z wykorzystaniem HNMR nie spełniły oczekiwań badaczy i wymagają kolejnych prób z użyciem innych technik analitycznych i szerszych badań nad próbkami moczu (publ. 97).

W podsumowaniu Habilitant podkreśla nowatorskość badań i ścisłą współpracę licznych Zespołów badawczych o różnych komplementarnych kompetencjach.

Wyniki przedstawione w monografii opublikowano w dwunastu wieloautorskich pracach w indeksowanych czasopismach (3, 14, 15, 16, 17, 27, 32, 49, 64, 97, 103, 104).

Przyjęto dwa zgłoszenia patentowe z zakresu metodyki prowadzonych badań.

Skromna objętościowo dyskusja (dwie strony maszynopisu) zwięźle podkreśla istotność prowadzonych badań i zdaniem Autora stwarza potencjalne możliwości konstrukcji czipów diagnostycznych dla rozpoznania i lokalizacji wielu chorób nowotworowych.

Pracę kończy pięć opisowych wniosków które wynikają z przedstawionych w monografii badań i uzyskanych wyników.

### **Podsumowanie**

Dr med. Waldemar Balcerzak – Kierownik projektu N N403 154640 Konstrukcje bibliotek peptydowych i badania metaboliczne jako narzędzia w diagnostyce nowotworów tarczycy w okresie od 2011 do 2015 roku korelował wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych 13 zespołów badawczych z Politechniki Wrocławskiej, Politechniki Łódzkiej, Uniwersytetu Wrocławskiego, Uniwersytetu Jagiellońskiego, Uniwersytetu A. Mickiewicza w Poznaniu, Uniwersytetu Gdańskiego, Uniwersytetu Opolskiego, Akademii Medycznej we Wrocławiu, Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach, Centrum Biologii Medycznej PAN w Łodzi, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu. Zespoły badawcze reprezentowały wiedzę z zakresu: medycyny, chemii, biochemii i elektroniki. Tematyka badań bardzo nowatorska a podjęcie się Habilitanta kierownictwa badań świadczy o jego ambicjach naukowych, determinacji i dużej interdyscyplinarnej wiedzy. Rozwój zawodowy Habilitanta bez zastrzeżeń. Na podkreślenie zasługuje siedmioletnie zatrudnienie na etacie asystenta w Zakładzie Anatomii Prawidłowej AM we Wrocławiu co gwarantuje optymalne przygotowanie do zawodu chirurga. W 1987 roku doktoryzuje się pod kierunkiem Prof. dr hab. Jana Dolińskiego. Tytuł dysertacji „Ultrasonografia tarczycy” dowodzi zainteresowania Waldemara Balcerzaka problematyką patologii tarczycy.

O jego doświadczeniu zawodowym świadczy imponująca liczba 3500 operacji gruczołu tarczowego wykonanych przez Habilitanta. Na osiągnięcia naukowe stanowiące podstawę

habilitacji składają się omówiona wyżej monografia oraz publikacje w załączonym wykazie pod numerami A7, A8, A9, A13, B4, i B6. Publikacje naukowe z załączoną punktacją to: 14 prac z listy filadelfijskiej o sumarycznym IF=26,120; 323 punkty MNSiW.

Dorobek naukowy uzupełnia:

4 opisy przypadków = 22 punkty MNSiW

6 publikacji bez „impectfactor” – 18 punktów MNSiW

6 prac poglądowych – 19 punktów MNSiW

4 pełnotekstowe publikacje w materiałach zjazdowych

57 prezentacje zjazdowe (3 na konferencjach zagranicznych)

Liczba cytowani 94 (92 bez autocytowań); współczynnik Hirscha wynosi 5.

2 patenty – PL 393213 (2016), PL 223327 (2012).

Kierownik projektu N N403 154640.

Konstrukcja bibliotek peptydowych i badania metabolomiczne jako narzędzia w diagnostyce nowotworów tarczycy – wyniki uzyskane w wymienionym projekcie są podstawą ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego.

Współwykonawca zadania badawczego „Terapia chorób cywilizacyjnych – innowacyjne leki przeciwrakowe i przeciw osteoporozie w projekcie POIG01.01.02 – 02-003/08 „Biotechnologia i zaawansowane technologie medyczne – BioMed” finansowany przez Wrocławskie Centrum Badań EIT+.

Habilitant jest wieloletnim cenionym dydaktykiem (uhonorowany złotą odznaką przyznaną przez Senat Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu). Wykłady i zajęcia seminaryjne prowadzi z zakresu anatomii dla studentów I roku medycyny i z chirurgii ogólnej dla VI roku Wydziału Lekarskiego. Wykładowca na kursach podyplomowych z zakresu chirurgii endokrynologicznej.

Jest czynnym członkiem Towarzystwa Chirurgów Polskich i Polsko – Niemieckiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej.

Reasumując dr n. med. Waldemar Balcerzak po analizie dorobku naukowego, zawodowego i dydaktycznego spełnia kryteria awansu i wystąpienia do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i Centralnej Komisji o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu Habilitacyjnego.

**Z poważaniem**

**Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kuzdak**

KIEROWNIK  
Kliniki Chirurgii Endokrynologicznej,  
Ogólnej i Naczyniowej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. KRZYSZTOF KUZDAK