UNIWERSYTET PRZYRODNICZY
WE WROCŁAWIU
Katedra Patologii
Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej
ul. C.K. Norwida 31, 50-375 Wrocław
tel. 071/32 05 256
NIP 896-000-53-54

O C E N A

osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych dr A d a m a B r o d z k i e g o

ubiegającego się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

nauk weterynaryjnych

Dr Adam Brodzki, urodzony 23 marca 1968 roku w Hrubieszowie, jest absolwentem Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej w Lublinie, którą ukończył w 1995 roku. W tym też roku rozpoczął pracę na stanowisku asystenta w Katedrze i Klinice Chirurgii Zwierząt Akademii Rolniczej w Lublinie. Stopień doktora nauk weterynaryjnych uzyskał w 2003 roku na podstawie pracy doktorskiej pt." Wolne aminokwasy, oraz magnez, miedź i cynk w nowotworach skóry, tkanki podskórnej i gruczołu sutkowego u psów" (promotor – prof. dr hab. Piotr Silmanowicz). Na stanowisko adiunkta został powołany w 2004 roku w Katedrze i Klinice Chirurgii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, gdzie pracuje do chwili obecnej.

I. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe dr Adam Brodzki przedstawił cykl sześciu monotematycznych, oryginalnych publikacji wydrukowanych pod wspólnym tytułem „Badania nad nowotworami okolicy odbytu u psów" w czasopismach naukowych o łącznej liczbie 100 pkt. MNiSzW i impact factor= 4,427. Udział własny Autora, jak wynika z przedstawionej dokumentacji, w w/w pracach zespołowych stanowi 50 – 85%. Wszyscy Współautorzy prac zamieścili stosowne oświadczenia o swoim udziale w wymienionych publikacjach.

Prace te były finansowane z Projektu Badawczego MNiSzW Nr NN 308295937 pt: „Skuteczność leczenia farmakologicznego i chirurgicznego nowotworów hormonozależnych psów, monitorowanych koncentracją adduktów DNA w zależności od rodzaju stwierdzonych receptorów i zastosowanego leczenia".

Nowotwory stanowią jedno z najistotniejszych wyzwań medycyny XXI wieku i to zarówno u ludzi jak i u zwierząt. Niestety mimo wielokierunkowych badań, nawet z wykorzystaniem metod biologii molekularnej, tajemnica transformacji komórki prawidłowej w nowotworową, nie została do chwili obecnej definitywnie rozwiązana. Nie do końca są także poznane czynniki predykcyjne w rozwoju procesu nowotworowego. To wystarczający powód, aby osiągnięcia współczesnej terapii onkologicznej uznać za jeszcze dalekie od oczekiwań chorych na chorobę nowotworową. Stąd też z uznaniem należy odnieść się do

badań Habilitanta, który wymienionym problemom poświęcił cykl sześciu prac. Wszystkie prace dotyczą onkodermatologii, jako że skóra, obok gruczołu sutkowego u psów, jest narządem najczęściej objętym procesem nowotworzenia. Na szczęście śmiertelność z tego powodu nie jest duża, ponieważ wczesne rozpoznanie i adekwatna terapia mogą zapewnić trwałe wyleczenie.

Cykl rozpoczyna praca, w której wykazano w surowicy krwi psów samców z nowotworami złośliwymi i niezłośliwymi okolicy odbytu statystycznie istotne różnice w poziomie wolnych aminokwasów aromatycznych, zasadowych i siarkowych, w porównaniu ze zwierzętami zdrowymi. Natomiast dla aminokwasów rozgałęzionych różnice dotyczyły tylko nowotworów niezłośliwych. Obie grupy były leczone preparatami antyhormonalnymi. Zauważono wprost proporcjonalny wzrost metabolizmu białek i zmianę profilu niektórych aminokwasów w miarę rozplemu nowotworowego, nie tylko w tkankach, ale także w surowicy krwi zwierząt. Autorzy uważają zatem, że badanie profilu wolnych aminokwasów w surowicy krwi psów mogą być pomocne w diagnostyce pacjentów chorych na nowotwory okolicy odbytu. Szkoda, że Autorzy nie podali w pracy, co rozumieją pod pojęciem nowotwory niezłośliwe, a co złośliwe. Wprawdzie praca jest już wydrukowana, ale nie zmienia to faktu, że jej Recenzent czytał ją niedokładnie.

W kolejnej pracy psy samce chore na nowotwory okolicy odbytu, poddano terapii antyhormonalnej i w ich surowicy określano stężenie magnezu. Wykazano całkowitą remisję guzów niezłośliwych po 6 miesiącach terapii, czemu towarzyszył wzrost stężenia magnezu w surowicy krwi. Z kolei guzy złośliwe ulegały powolnej i częściowej tylko remisji przy podobnym zachowaniu się magnezu. To interesujące spostrzeżenie upoważniło Autora do stwierdzenia, że poziom magnezu w surowicy psów leczonych preparatami antyhormonalnymi jest dobrym markerem w monitorowaniu skuteczności podjętej terapii przeciwnowotworowej. Można przypuszczać, że dodatkowym dowodem takiego toku rozumowania jest podobne stężenie magnezu po 6 miesiącach obserwacji choroby nowotworowej.

Podstawowymi markerami proliferacji komórkowej, szczególnie chętnie używanymi w badaniach immunocytochemicznych nowotworów są dwa antygeny, tj. antygen jądrowy proliferacji komórkowej (PCNA) i antygen Ki-67. Ten ostatni posłużył Autorom do oceny intensywności proliferacji komórek nowotworowych wywodzących się z okolicy odbytu psów, tj. gruczolaków, gruczolakoraków i raków. Wiadomo bowiem, że ekspresja tego białka jest różna w zależności od fazy cyklu mitotycznego komórki, co ma istotne znaczenie w celowanej chemioterapii. I tak komórki w fazie Go są niewrażliwe na cytostatyki i spotyka się je w większości nowotworów. W trakcie terapii cytostatykami eliminuje się z nowotworu komórki znajdujące się w cyklu, pozostawiając nieuszkodzone komórki Go, które po pewnym czasie wchodzą do cyklu, dając początek wznowie nowotworowej. W niniejszej pracy wykazano znaczną heterogenność reakcji dodatniej na Ki-67 (grupa kontrolna, gruczolaki) i wyraźnie niższą ekspresję tego antygenu, aniżeli w guzach o charakterze złośliwym. Tak więc ścisła korelacja między antygenem Ki-67, a złośliwością nowotworów okołoodbytniczych u psów jest ważną wskazówkę pozwalającą nie tylko usprawnić ich diagnostykę różnicową, ale także ocenić skuteczność stosowanej terapii.

W kolejnej pracy Autorzy postanowili ocenić poziom VEGF, czynnika wzrostu wpływającego m.in. na neoangiogenezę (angiogenezę) nowotworową i wzmagającego przepuszczalność endotelium, co umożliwia komórkom nowotworowym pokonanie bariery śródbłonka i metastazę oraz przebadać modelujący wpływ na ten czynnik jego inhibitorów w postaci niesterydowego leku antyestrogenowego w postaci Tamoxifenu. Dodatkowym ciekawym aspektem takiego założenia jest fakt, że nowotwory odbytu u psów są wysoce hormonozależne. Ważnym także z punktu widzenia kliniki było zbadanie stężenia VEGF w surowicy krwi psów leczonych Tamoxifenem, a nie jak często wykonuje się to w bioptatach guzów przy użyciu metod immunocytochemicznych. Zaobserwowano obniżenie się tego czynnika w miarę upływu czasu (po 6 miesiącach obserwacji), a także w miarę remisji guzów nowotworowych lub wzrost – po ich progresji. Wykazano także, że podwyższony poziom estradiolu powoduje wzrost poziomu VEGF, co prawdopodobnie powoduje progresję choroby nowotworowej poprzez nasiloną angiogenezę. Takie wyniki mają dużą wartość kliniczną, gdyż obecnie uważa się, że ocena nasilonej angiogenezy stwarza szansę na dokładniejsze poznanie rozwoju nowotworów, a zwłaszcza ich ewentualną progresję. Czasem nawet decyduje o wyborze terapii, szczególnie z zastosowaniem leczenia antyangiogennego.

Udział hormonów w indukcji procesu nowotworowego jest od dawna znany i to zarówno u ludzi jak i zwierząt. Hormonozależność nowotworów okołoodbytniczych u psów jest m.in. wykorzystywana w terapii z udziałem leków antyhormonalnych, których zadaniem jest hamowanie wzrostu guzów. Taki cel postawili sobie Autorzy kolejnej pracy stosując preparat Tamoxifen (preparat antyestrogenowy) i Androcur (preparat antyandrogenowy) w leczeniu guzów odbytu psów, zarówno guzów niezłośliwch jak i złośliwych. Dokonano zatem weryfikacji histopatologicznej badanych guzów oraz oznaczano we krwi poziom 17-beta estradiolu i testosteronu. Wykazano w 90% przypadków gruczolaków całkowitą ich remisję po 6 miesiącach obserwacji, w 70% wynik był pozytywny dla nabłoniaków (ale w 60% przypadków nastąpiła wznowa po 6 miesiącach), natomiast gruczolakoraki zmniejszały swą objętość, ale nie zanikały i z czasem nawet następowało ich uzłośliwienie. Zastosowane leczenie zawsze wprawdzie powodowało zahamowanie wzrostu nowotworów i lizę tkanki nowotworowej, ale taki wynik był chyba daleki od oczekiwanego. Oba preparaty hormonalne były natomiast dobrze tolerowane przez zwierzęta, powodowały zupełną lub przynajmniej częściową remisję guzów, co jest nie bez znaczenia dla komfortu życia pacjenta, a także może ułatwiać pole manewru dla chirurga – onkologa. Ta ostatnia konkluzja wydaje się być najważniejsze w tej pracy.

W pracy pt. " Total antioxidatave status and zinc concentration in dogs suffering from perinal tumors" (Bull. Vet. Inst. Pul. 57, 47-52, 2013) określona całkowity status antyoksydacyjny (ImAnOx- TAS) oraz stężenie cynku u psów z niezłośliwymi i złośliwymi nowotworami okolicy odbytu u psów, leczonych Tamoxifenem lub Androcurem w zależności od poziomu hormonów – odpowiednio estrogenów lub testosteronu. Wykazano, że spadek aktywności antyoksydacyjnej powoduje obniżenie efektów leczenia przeciwnowotworowego. Rośnie natomiast poziom cynku w tkance nowotworowej w miarę terapii, co prawdopodobnie wynika ze wzrastającego zapotrzebowania na ten pierwiastek przez guz nowotworowy. Obserwowany wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych w surowicy psów z nowotworami złośliwymi, w porównaniu do nowotworów niezłośliwych po terapii

hormonalnej, ma zdaniem Autorów być wskazaniem do suplementacji antyoksydantami, celem usprawnienia leczenia zachowawczego.

Cykl publikacji kończy 7 wniosków sumujących całość przeprowadzonych badań oraz dowolnie cytowane piśmiennictwo, nawet z pominięciem polskich ośrodków onkologicznych.

Osiągnięcie naukowe dr Adama Brodzkiego jest wykonane warsztatowo nienagannie, z użyciem odpowiednich metod analitycznych i morfologicznych (histopatologii, immunohistochemii) na szerokim, reprezentatywnym materiale, a otrzymane wyniki to oryginalny i wartościowy dorobek Autora. Praca została wykonana w dużym Zespole Naukowym udział, których to specjalistów z pewnością poszerza krąg Czytelników tego dzieła. Udział własny Autora w to dzieło jest jasny do określenia i jako chirurg z pewnością zasłużył na wysoką ocenę pracując nad różnymi metodami terapii onkologicznej u zwierząt. Problemy chirurgicznego usunięcia w/w nowotworów (podeszły wiek pacjenta, umiejscowienie nowotworu, możliwość wznowy pooperacyjnej) wymusza poszukiwanie nowych metod terapii wspomagającej, np. hormonoterapii. Taki rodzaj terapii przyniósł w badaniach Autora 30-40% pożądanych efektów – to dużo jak na onkologię. Ponadto wykazał przydatność oceny immunohistochemicznej receptorów nowotworowych, co pozwala na dopracowanie metody leczenia nowotworów okołoodbytniczych u psów. Obecność receptorów uzasadniło i umożliwiło wdrożenie leczenia farmakologicznego (Tamoxifen, Androcur), z pozytywnym wynikiem końcowym, właściwie bez objawów ubocznych.

Dla klinicysty kierunek, w jakim będzie się różnicował nowotwór złośliwy oraz czy posiada on cechy predysponujące go do przerzutowania jest dużo istotniejszy niż jego histogeneza. Często uzupełnieniem badań histopatologicznych są badania immunohistochemiczne, pozwalające na wykrycie w komórkach nowotworowych markerów biologicznych o znaczeniu prognostycznym, względnie predykcyjnym. Do takich m.in. należy antygen Ki-67 oceniany z powodzeniem przez Autora w guzach okołoodbytniczych u psów. Reasumując oceniane osiągnięcie naukowe pokazuje jak należy poszukiwać nowych metod w diagnostyce, prognozowaniu i monitoringu, np. przy pomocy wolnych aminokwasów, poziomu mikroelementów, poziomu VEGF, antyoksydantów czy wspomnianego antygenu Ki-67, wciąż nie w pełni zadawalającej chorego pacjenta - onkologii weterynaryjnej.

II. Ocena aktywności naukowej

Habilitant jest współautorem 44 prac naukowych (w tym sześć z nich stanowi osiągnięcie naukowe omówione w części I oceny), z których jedną opublikował przed uzyskaniem stopnia doktora. Łączny IF= 31,165, 709 pkt. MNiSzW, liczba cytowań (WoS) – 82 i Index Hirscha (WoS) – 5.

Prace publikował w Bull. Vet. Inst. Pul. (10 prac), w Medycynie Wet. (9), Tierarztl. Umschau (2), Pol. J. Env. Stud. (2), Theriogenology (2), Reprod. Dom. Anim. (2), Ann. Anim. Sci. (2), Exer. paper, Poultry Sci, Bone, Japan. Poultry Sci. Assoc., Vet. Medicina, Anim. Rep. Sci., Pol. J.Vet. Sci. i J. Physiol. and Pharmacol. – po 1 pracy. Łącznie na 37 z wyliczonych pozycji 10 dotyczy zagadnień onkologicznych.

W 2003 roku obronił pracę doktorską pt." Wolne aminokwasy, oraz magnez, miedź i cynk w nowotworach skóry, tkanki podskórnej i gruczołu sutkowego u psów" i przedstawił ją wspólnie z innymi Autorami (za wyjątkiem jednej samodzielnej pracy), w cyklu 6 publikacji (lata 2004 – 2007) w impaktowanych czasopismach naukowych (Magnesium Res., In vivo, Bull. Vet. Inst. Pul., Folia Biol. i Medycyna Wet.). Szkoda tylko, że prace te nie były opublikowane, tak jak to jest w zwyczaju, przed obroną publiczną pracy doktorskiej.

Oprócz badań nad nowotworami pierwsze lata pracy poświęcił Habilitant zagadnieniom *sensu stricto* chirurgicznym, a mianowicie ocenie środków anestezjologicznych stosowanych u zwierząt, a także leczeniem u nich zmian urazowych, między innymi złamań kości. Z tego zakresu opublikował 9 prac, w tym dwie zasługują na specjalne wyróżnienie, a mianowicie wydrukowane w Tierarztlische Umschau (2004, 2011), dotyczące zębów i przełyku u psów. Cztery prace ogłoszone w Magazynie Weteterynaryjnym nie miały niestety IF.

Kolejnym zagadnieniem jakim zajmował się Autor było stosowanie chemioterapii (Tamoxifen, Cyclophosphamid), wspólnie z Katedrą i Kliniką Rozrodu Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie, w ocenie wskaźników płodności i niektórych parametrów odporności u psów samców z nowotworami skóry i tkanki podskórnej. Tamoxifen prowadził do okresowej niepłodności zwierząt trwającej ok. 60 dni. Obniżenie jakości nasienia powodował także drugi preparat. Większość ocenianych parametrów odporności komórkowej ulegała zaburzeniu i to w przypadku obu w/w cytostatyków, z niekorzystnym wskazaniem na cyklofosfamid. Spostrzeżenia te mają wzbudzać uzasadnioną czujność klinicytów w stosowaniu badanych cytostatyków, mając na uwadze ich ambiwalentne działanie na organizm psów obarczonych chorobą nowotworową.

Przy współpracy z Katedrą i Kliniką Rozrodu Zwierząt i Kliniką Epizootiologii Zwierząt UP w Lublinie badał stany zapalne macicy po porodzie u krów w kontekście podnoszenia odporności tych zwierząt poprzez immunomodulację. To ciekawe założenie jest niestety opisane groteskowo w autoreferacie Habilitanta - cyt." przez immunomodulację organizmu chorej krowy jak i samej macicy objętej procesem patologicznym" – macica to przecież część organizmu! Nie leczy się ich oddzielnie, ale razem. Wyniki tych badań opublikowano w 14 pracach o dobrym lub bardzo dobrym współczynniku IF.

W cyklu ośmiu kolejnych, zespołowych prac Autor zajmował się oceną wytrzymałości kości różnych gatunków zwierząt (ssaków, ptaków), a także wpływem leków steroidowych na parametry fizyczne kości. Wykorzystano technikę tomografii komputerowej do badań nad metabolizmem kości oraz badano wskaźniki korowo-trzonowe kości udowej u psów, co pozwala na ocenę jakości całego układu szkieletowego. Wykazano ponadto, że AKG (alfa-ketoglutaren) zwiększa gęstość mineralną kości i parametry pozwalające na ocenę morfologiczą i wytrzymałość kości i to w obu typach kości, tj. kości gąbczastej i kości korowej. Wynikają z tego ciekawe implikacje dla medycyny człowieka, a mianowicie możliwość zastosowanie AKG w osteoporozie u pacjentów w późnym wieku.

W innej z prac wykazano, że łączne podawanie AKG z deksametazanem ciężarnym maciorom powoduje wzrost koncentracji kortyzolu i insulinowego czynnika wzrostu typu 1

(IGF-1) w surowicy krwi nowonarodzonych prosiąt, co tłumaczy anaboliczny wpływ AKG na rozwój szkieletu zwierząt obserwowany po urodzeniu.

Ponadto Habilitant jest współautorem 6 prac innych, tj. poza bazą – pkt. II A.

Reasumując należy stwierdzić, że cały dorobek naukowy doktora Adama Brodzkiego, obejmujący różne koherentne z chirurgią dziedziny wiedzy, ma wartość zarówno poznawczą jak i implikującą, stanowiąc istotny wkład w rozwój nauk weterynaryjnych klinicznych, a w szczególności chirurgii onkologicznej.

II. Ocena działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej oraz organizacyjnej

Habilitant jest nauczycielem akademickim prowadzącym w pełnym zakresie pensum zajęcia z chirurgii dla studentów Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie.

Jak wynika z przedstawionej dokumentacji nie był opiekunem pomocniczym w pracy doktorskiej.

Jest współautorem 16 referatów naukowych wygłoszonych na krajowych konferencjach naukowych, tj. w Lublinie (10 referatów), Warszawie (3) i Wrocławiu (3) oraz konferencji w Barcelonie (1 praca) i Helsinkach (1 praca).

Odbył miesięczy staż naukowy w Wiedniu w 2009 roku w Veterinarmedizinische Universitat oraz 5-cio dniowy w 2000 roku w UVL w Koszycach.

Kierował grantem nr NN 30829537 pt." Skuteczność leczenia farmakologicznego i chirurgicznego nowotworów hormonozależnych psów monitorowanych koncentracją adduktów DNA w zależności od rodzaju stwierdzonych receptorów i zastosowanego leczenia," w ramach którego wykonał zespołową pracę doktorską.

Otrzymał nagrodę J.M. Rektora AR w Lublinie w 2004 roku za pracę doktorską oraz w 2013 roku Brązowy Medal Prezydenta RP za Długoletnia Służbę.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych. Prowadził zajęcia podyplomowe w ramach Specjalizacyjnego Studium Podyplomowego „ Choroby Psów i Kotów" w 2003 roku w UP w Lublinie.

Opracował 3 rezencje wydawnicze dla czasopisma Animal Rep. Science.

Kandydat charakteryzuje się dużym darem współpracy w pracach zespołowych. Spełnia wszystkie kryteria określone w Rozporządzeniu MNiSzW w zakresie działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej i organizacyjnej.

Wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, że całokształt osiągnięć dr A d a m a B r o d z k i e g o , a więc ocena osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej oraz działalności dydaktyczno-popularyzatorskiej i organizacyjnej upoważnia mnie do wystąpienia o nadanie Mu stopnia doktora habilitowanego, zgodnie z wymogami art. 16 Ustawy (z dnia 14 marca 2003) o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U nr 65, poz.595 z późniejszymi zmianami) oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanrego (Dz.U.Nr 196, poz.1165). W związku z powyższym wnioskuję do Komisji Habilitacyjnej o podjęcie dalszych czynności w postępowaniu o nadanie Kandydatowi stopnia doktora habilitowanrgo nauk weterynaryjnych.

Wrocław, dn. 25 - 04 - 2016

KIEROWNIK
Katedry Patologii
prof. dr hab. Tadeusz A. Madej