

PEŁNOMOCNIK REKTORA

ds. specjalizacji dla diagnostów laboratoryjnych

Adres do korespondencji: Katedra Biochemii Klinicznej Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Gdański Uniwersytet Medyczny ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. 349 27 70, email: aszut@gumed.edu.pl, kbk@gumed.edu.pl
strona www.diagnostalaboratoryjny.gumed.edu.pl

Prof. hab. n, med. Andrzej Szutowicz

Ocena osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego doktorowi nauk farmaceutycznych Ryszardowi Tomasiukowi

Dr Ryszard Tomasiuk jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, który ukończył w 1978r. uzyskując tytuł magistra farmacji na Kierunku Analityka Kliniczna. Pracował i pracuje nadal w rutynowych laboratoriach medycznych. Uzyskał specjalizację I-go stopnia z analityki klinicznej w 1981r, a II-go stopnia w 1996r. Zakres swojej wiedzy fachowej diagnosty laboratoryjnego poszerzał o dodatkowe uprawnienia cytologa, transfuzjologa laboratoryjnego oraz w zakresie immunochemii. Dane te wskazują na wysoki poziom kwalifikacji zawodowych Kandydata.

Swój rozwój naukowy oparł na bazie pracy zawodowej diagnosty laboratoryjnego w różnych laboratoriach rutynowych leczenia szpitalnego i otwartego współpracując jednocześnie z zakładami naukowymi Uniwersytetów Medycznych w Warszawie i Łodzi.

Przy takim przebiegu rutynowej w sumie pracy zawodowej, szacunek budzi fakt uzyskania przez Kandydata stopnia doktora nauk farmaceutycznych na Akademii Medycznej w Łodzi w 1988r na podstawie rozprawy dotyczącej dość zaawansowanego merytorycznie zagadnienia „Aktywator plazminogenu nabłoniaka Guerin”, w renomowanej pracowni patobiochemii koagulologicznej/onkologicznej kierowanej przez prof. Ryszarda Wierzbickiego. Doktoraty wśród pracowników rutynowych laboratoriów medycznych są zjawiskiem rzadkim. W przypadku dr Tomasiuka wysoki poziom doktoratu jest udokumentowany publikacjami w czasopismach z IF - indeksowanych w JCR. Wskazuje to na autentyczne zaangażowanie dr Tomasiuka w pracę naukową, co znacznie wykracza poza ramy codziennej rutynowej praktyki laboratoryjnej.

Ocena istotnej aktywności naukowej

Całość dorobku naukowego dr Ryszarda Tomasiuka, łącznie z publikacjami włączonymi do rozprawy habilitacyjnej, reprezentuje przyzwoity poziom. Charakteryzuje go różnorodność

tematyczna dotycząca różnych aspektów diagnostyczno-laboratoryjnych i aplikacyjno-metodycznych takich jak: zaburzenia hemostazy w chorobach nowotworowych, markery białkowe stanów zapalnych, a w szczególności NT-proCNP w surowicy, nasieniu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Część tych ostatnich stanowi podstawę przedstawionej rozprawy habilitacyjnej. Pozostałe prace związane są z różnymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego. Interesującą pozycję w dorobku stanowią dwie prace o charakterze podstawowym przedstawiające kompartmentację ferrytyny i żelaza w hipokampie pacjentów z chorobą Alzheimerera, weryfikujące tym samym hiperoksydacyjny patomechanizm tej choroby. W innym testowany jest intratekalny poziom NT-proCNP w przebiegu septycznego zapalenia opon mózgowych. Kolejna praca to przyczynkarskie badanie poziomów białek S-100 i enolazy neuronalnej w udarze niedokrwiennym mózgu. Był również wykonawcą jednego grantu Narodowego Centrum Nauki.

Dorobek Habilitanta zawarty jest w 24 pracach, z których 16 zostało opublikowane w czasopiśmie z „impact factor” o łącznym IF wynoszącym 25.44. Są to w większości publikacje typowe dla aplikacyjnej dziedziny medycyny, jaką jest diagnostyka laboratoryjna. Zawierają one bardziej lub mniej nowatorskie oceny wartości diagnostycznej różnych parametrów laboratoryjnych w różnych patologiach. Może się wydawać, że nie jest to dorobek imponujący, biorąc pod uwagę 38-letni okres pracy zawodowej Kandydata. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie jest on zawodowym pracownikiem naukowym. Analiza naukometryczna wskazuje jednoznacznie, że dr R. Tomasiuk. spełnia podstawowe parametry ilościowe i jakościowe do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

W 1991r otrzymał On Nagrodę Naukową Ministra Zdrowia pierwszego stopnia. Wyniki swoich prac prezentował na 20 zjazdach naukowych.

Ocena osiągnięcia naukowego

W skład osiągnięcia naukowego, stanowiącego podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, wchodzi 6 publikacji (w tym 1 list do redakcji) o łącznym IF 15.86. W 4 z nich dr Tomasiuk jest pierwszym, a w jednej drugim autorem. Świadczy to o dominującym udziale kandydata w stworzeniu tego osiągnięcia naukowego. Fakt ten został poświadczony przez współautorów tych publikacji. Prace te w sposób istotnie pozytywny różnią się formalnym poziomem naukometrycznym od pozostałych pozycji dorobku. Ich średni IF lokuje się powyżej 2.5. Jest więc dużo wyższy od średniego IF wcześniejszych pracy wynoszącego około 0.5. Świadczy to o umiejętności Kandydata do pracy naukowej na poziomie międzynarodowym.

Wspólnym mianownikiem prac tworzących osiągnięcie naukowe badawczej rozprawy habilitacyjnej jest N-terminalny fragment czynnika natriuretycznego C (NT-proCNP), którego poziomy zostały zmierzone w różnych płynach ustrojowych osób z różnymi chorobami wybranymi w sposób, jak się wydaje, przypadkowy. Taką konstatację potwierdza duża liczba, bo aż pięciu celów badawczych podana na stronie 5. Nie można doszukać się tam racjonalnego uzasadnienia dla ich podjęcia poza czystą chęcią zobaczyć jak zachowuje się NT-proCNP w tej czy innej jednostce chorobowej. Jasne sprecyzowanie tego wspólnego mianownika oraz uzasadnienie, dlaczego akurat badano NT-pro-CNP w chorobie Parkinsona, sepsie i po zabiegach ortopedycznych byłoby pozytywnym elementem tego osiągnięcia. Wydaje się, że autor powinien w tytule zaznaczyć, że NT-proCNP może być „...nowym biomarkerem **stanu zapalnego** w różnych jednostkach chorobowych” a nie biomarkerem diagnostycznym tych chorób w ogóle. Pozwoliłoby to na zdefiniowanie jednego celu badawczego w przedstawianej rozprawie. Niemniej, mimo tej dozy przypadkowości i braku jasnego uzasadnienia dla podjęcia badań, uzyskane wyniki posiadają cechy oryginalności. Przegląd różnych haseł w Pub-Med wskazuje, że dr Tomasiuk w paru przypadkach jest pierwszym, lub jednym z niewielu, badaczy zajmującym się tą tematyką w odniesieniu do różnych chorób (pozycje 1 i 2 osiągnięcia). I tak, oprócz tych publikacji dr Tomasiuka i wsp. nie ma wcześniejszych doniesień dotyczących NT pro-CNP w chorobie Parkinsona. Są późniejsze. Być może oryginalny wybór asocjacji w/w analit vs. choroba, w tych i innych publikacjach, tłumaczy małą liczbę 69 cytowań (indeks H=3) zgromadzoną podczas kilkudziesięciu lat niezbyt intensywnej aktywności naukowej. Przyczyną może być również powierzchowna analiza tych uzyskanych po raz pierwszy na świecie wyników. I tak w publikacji 1, poza oznaczeniem NT-proCNP, TNF-alfa i innych cytokin nie charakteryzowano grup pod względem obecności stanów, kardiologicznych, które mogły modyfikować poziom NT-proCNP czy TNF-alfa. Potrzebna jest analiza rozproszenia poszczególnych wyników (scattergram), oraz wyników krańcowo wysokich wychodzących poza zakres wartości kontrolnych. Nieliczne, bardzo wysokie wyniki mogą zawyżać średnie wartości, stwarzając mylne wrażenie o sile diagnostycznej testu. Potwierdza to ryc. 1 w pracy nr. 2 wykazująca równe wartości median w obu grupach. W pracy nr 2 ryciny 1 i 2 nie przedstawiają, jak podają legendy korelacji, co najwyżej porównanie. Żadna z prac nie podaje czy rozrzuty \pm wokół średnich to SE czy SD? Duże rozrzuty wyników w grupie z ropinrolem wskazują, że część leczonych w ten sposób pacjentów mogła nie reagować reakcją zapalną, a nawet mieć ją obniżoną. Dlatego również w tym przypadku konieczna byłaby analiza dystrybucji indywidualnych wyników. Idealnym rozwiązaniem byłoby śledzenie NT-proCNP od początku stosowania terapii u poszczególnych pacjentów. Przy testowaniu hipotezy CNP jako markera procesu zapalnego w chorobie Parkinsona pomocne byłoby równoczesne badanie poziomów CRP lub/i SAA jako

uznanych humoralnych wskaźników zapalenia. Z kolei większość cytokin, ze względu na parakryny mechanizm działania *a priori* nie nadaje się do badania zapalnych korelacji w systemie układowym (zjawisko „overflow”). Wyjątek stanowi TNF-alfa, co dobrze wykorzystał Kandydat. Dlatego obserwacje zaprezentowane w tych publikacjach są trudne do jednoznacznej interpretacji i cytowania. Oddzielną sprawą jest pochodzenie NT-proCNP w surowicy. Jego stężenie w PMR jest co prawda kilkadziesiąt do kilkuset razy wyższe niż w surowicy, ale wykazuje się jego obniżenie w chorobie Parkinsona (Espiner i wsp. 2014). Jest to niekompatybilne z wynikami rozprawy i z hipotezą dotyczącą NT-proCNP jako markera stanu zapalnego w tej chorobie. Dlatego, wyniki dotyczące NT-proCNP w surowicy, w chorobie Parkinsona należy uznać **za oryginalne i nowatorskie** lecz wymagające dodatkowego opracowania.

Jednostronicowy list do redakcji (poz. 3) wykazuje interesujące porównanie poziomów NT-proCNP, CRP oraz różnych cytokin u osób ze stanami septycznymi, prowadzącymi lub nie do zgonu. Autor słusznie wnioskuje, że mimo wykazanych statystycznie znamiennej różnic dla NT-proCNP i CRP między obu grupami doświadczalnymi, nie są one dobrymi wskaźnikami predykcyjnymi w tej patologii.

Podobnie zabiegi ortopedyczne na stawach kolanowych i biodrowych (publ. 4) nie zmieniały poziomu NT-proCNP przy istotnych przejściowych wzrostach poziomów IL-6 i CRP, wskazując, że nie ma on zastosowania w średnio-ciężkich i ciężkich zabiegach chirurgicznych. W tej publikacji dzięki analizie porównawczej NT-proCNP z innymi białkami stanu zapalnego nawet negatywny wynik ma swój istotny walor poznawczy.

Wysoki stopień nowości naukowej posiada praca nr 5 dotycząca współzależności między poziomem NT-proCNP w nasieniu, jako wskaźnikiem stanu zapalnego, a mobilnością plemników, jako parametrem ich żywotności. Praca może mieć istotne znaczenie przy diagnostyce przyczyn niepłodności męskiej. Jest to pierwsze i jak dotąd jedyne doniesienie w literaturze światowej dotyczące tego problemu. Uważam, że jest to najbardziej wartościowy element ocenianego osiągnięcia naukowego. Jednak autor pozostawił nierozwiązany problem 10-krotnie niższych stężeń tego peptydu w stosunku do danych literaturowych (Lippert i wsp. 2010).

Dobre wrażenie robi praca nr 6 dotycząca wartości NT-proCNP w porównaniu do CRP i SAA jako wskaźnika reakcji zapalnej po autologicznym przeszczepie komórek pnia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Wykazuje ona, że względne średnie wzrosty tych białek w 8-16 dniu po zabiegu są podobne. Może to wskazywać potencjalną użyteczność NT-proCNP w monitorowaniu

leczenia metodą autologicznego przeszczepu komórek pnia. Wątpliwości wzbudzają jednak, ekstremalnie niskie poziomy tego peptydu (patrz niżej).

Podobna sytuacja występuje w pracy przedstawionej, jako inne osiągnięcie naukowe (Tomasiuk i wsp., 2016, *Neurosci Lett*). Wykazuje ona podwyższone poziomy NT-proCNP w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z zapaleniem opon mózgowych, zarówno bakteryjnym jak i wirusowym. Również i w tym doniesieniu poziomy NT-proCNP w grupie kontrolnej okazują się być około 200 razy niższe niż w pracach innych autorów (Skau i wsp. 2010, Schuten i wsp. 2011, Espiner i wsp. 2014).

Wewnętrzne porównanie poziomów kontrolnych NT-proCNP w surowicy w poszczególnych pracach osiągnięcia nasuwa wątpliwości metodyczne. Stężenia peptydu wahały się bowiem od około 0.03 pmol/l w pracy nr 6, poprzez 0.3 pmol/L w pracy nr 4 do 1.5-2.0 pmol/L w pracach 1, 2. Tylko te ostatnie znajdują się nieco powyżej progu czułości analitycznej (ok. 1.35 pmol/L dla zestawów firm Biomedica, Enzo, Eagle Biosciences i kilku innych). Należałoby wyjaśnić przyczynę takich rozbieżności i istniejących prawdopodobnie problemów walidacyjnych. Niestety nie można zorientować się czy przyczyną mogły być zestawy testów ELISA, ponieważ w połowie prac nie podano nazwy producenta lub kodu testu. Należy dodać, że podobne problemy walidacyjne można znaleźć w przypadku innych markerów peptydowych takich jak amyloid-beta lub białko tau, które nie mają ani odpowiedniego wzorca ani kontroli specyficzności i awidności przeciwciał, i w związku z tym nie zostały dopuszczone do praktyki klinicznej. To jednak nie tłumaczy nie poruszania tego problemu w zbiorczym omówieniu wyników, tym bardziej, że praca przeglądowa dotycząca metodyki oznaczeń peptydów natriuretycznych C podaje wielokrotnie wyższe wartości poziomów referencyjnych dla NT-proCNP w surowicy (Kuehl i wsp. 2013).

Moje uwagi krytyczne współgrają w końcowymi wnioskami Kandydata, który w wielu pracach zaznacza potrzebę dalszej pogłębionej analizy tych odkryć. W sumie jednak, osiągnięcie spełnia kryterium nowości naukowej wymaganej w rozprawach na stopień dr habilitowanego.

Ocena aktywności dydaktycznej

Kompetencje dr Tomasiuka jako dydaktyka obejmują 20-letni okres pracy na stanowisku wykładowcy biochemii, analityki klinicznej i hematologii w szkole pomaturalnej dla techników analityki medycznej oraz jako członka Państwowej Komisji Egzaminacyjnej dla techników analityki. Był On również opiekunem 3 prac magisterskich. W zakresie szkolenia podyplomowego był kierownikiem 3 staży specjalizacyjnych w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki medycznej, jak również członkiem komisji egzaminacyjnej Krajowej Izby Diagnostyki Laboratoryjnej dla osób

powracających do zawodu. Pozwala mi to pozytywnie ocenić ten element aktywności zawodowej Kandydata, jako nauczyciela akademickiego na poziomie odpowiadającym zatrudnieniu w laboratorium nie-akademickim.

Wniosek

W sumie, pomimo sporej liczby uwag krytycznych, całość dorobku naukowego, dydaktycznego i zawodowego dr Ryszarda Tomasiuka oceniam pozytywnie. Spełnia on podstawowe kryteria nauko-metryczne i formalne wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Pozwala mi to na złożenie do Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o podjęcie dalszych kroków zmierzających do nadania dr Ryszardowi Tomasiukowi stopnia naukowego doktora habilitowanego.



Prof. dr hab. med. Andrzej Szutowicz

Gdańsk, 17 luty, 2017