

Prof. dr hab. n. med. Piotr Kaliciński
Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów
Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

Ocena całokształtu dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego, dr n. med. Adama Hermanowicza oraz recenzja cyklu prac przedstawiających zagadnienie „Rola komórek tłuszczowych w wybranych procesach patologicznych”, w ramach ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

I. Dane biograficzne, przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Adam Hermanowicz uzyskał Dyplom Lekarza medycyny w 2001 roku po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim w Akademii Medycznej w Białymstoku. Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Po ukończeniu studiów i stażu podyplomowego Habilitant rozpoczął w 2002 roku studia doktoranckie w Klinice Chirurgii Dziecięcej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, kontynuując je do 2006 roku, kiedy to uzyskał stopień doktora nauk medycznych. W 2009 roku uzyskał specjalizację w chirurgii dziecięcej. W 2010 roku otworzył specjalizację z neurochirurgii.

Dr n. med. Adam Hermanowicz pracuje nadal jako asystent w Klinice Chirurgii Dziecięcej UDSK w Białymstoku. Przez rok pełnił też funkcję kierownika Zakładu Pomocy Doraźnej w Łapach będącej placówką Wojewódzkiej Stacji Pogotowia Ratunkowego w Białymstoku.

W czasie swojej kariery zawodowej odbył szereg szkoleń w renomowanych ośrodkach krajowych i zagranicznych, m.in. w:

- Uniwersytet w Leeds, Wielka Brytania, Klinika Chirurgii Dziecięcej, 2009 rok w zakresie laparoskopii u dzieci;
- szkolenia EANS (European Association of Neurosurgical Societies), 2013 w Krakowie, Polska oraz w 2014 roku w Barcelonie, Hiszpania;
- Klinika Chirurgii Ogólnej, Celle, Niemcy, szkolenie z zakresu chirurgii wątroby i dróg żółciowych 2008;
- Klinika Chirurgii Dziecięcej i Urologii Tybinga, Niemcy, szkolenie z zakresu chirurgii dziecięcej w 2014 roku

II. Działalność naukowo-badawcza

Habilitant uzyskał w 2006 roku stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pod tytułem „Komórki tuczne ściany jelita grubego w chorobie Hirschsprunga”.

Niemal cała aktywność naukowa Kandydata dotyczy okresu po uzyskaniu doktoratu i obejmuje szereg różnorodnych zagadnień. Habilitant prowadził badania m. in. nad rolą hormonu anty-Mullerowskiego (AMH) w patologii wnętrza u chłopców. Stwierdził, że stężenia AMH u chłopców z wnętrzem były statystycznie niższe niż u chłopców z grupy kontrolnej. Ponadto wykazał, że mniejsze rozmiary jąder korelowały z niższym stężeniem AMH w surowicy krwi. W innych badaniach dr n. med. Adam Hermanowicz wykazał, że stężenie AMH w surowicy krwi mierzone 12 miesięcy po zabiegu operacyjnym sprowadzenia jądra do moszny było podobne do stężenia przed operacją. Badając rolę innych hormonów w etiopatogenezie wnętrza Kandydat wskazał, że estrogeny są odpowiedzialne za powstawanie wnętrza u chłopców, a ich hamujący wpływ na zstępowanie jąder jest wywierany między innymi poprzez receptory ER α i ER β w tkankach okołojądrowych.

Dr n. med. Adam Hermanowicz opublikował doświadczenia z zastosowaniem różnych technik laparoskopowego wspomaganego zakładania przeskórnej gastrostomii u dzieci, jak również jej usuwania.

Kandydat poświęcił dużą część swojej aktywności naukowej problematyce oparzeń u dzieci, badając m. in. ich epidemiologię, wyniki leczenia w zależności od zastosowanych metod leczniczych oraz stopnia oparzenia, a także zmiany w aktywności białek zapalnych, w tym proteasomu 20S – frakcji krążącej w osoczu krwi (c-proteasome) i białka C-reaktywnego (CRP), w zależności od stopnia ciężkości oparzenia termicznego u dzieci.

Poza wymienionymi wcześniej głównymi zainteresowaniami naukowymi przedmiotem badań i publikacji Habilitanta były następujące zagadnienia kliniczne:

- występowanie i leczenie chirurgiczne kamicy pęcherzyka żółciowego u dzieci
 - zastosowanie video torakoskopii w leczeniu ropniaków opłucnej
- rozwój psychoruchowy dzieci w odległej obserwacji po przebytych w okresie noworodkowym obumierającym zapaleniu jelit.

Dr n. med. Adam Hermanowicz prowadził również badania doświadczalne, m. in. nad wpływem aliskirenu, nowego blokera układu renina-angiotensyna-aldosteron na proces zakrzepowy indukowany u szczura.

Dr n. med. Adam Hermanowicz był współautorem i głównym realizatorem kilku projektów badawczych, m. in.: :

- „Wpływ czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych na potencjał płodności chłopców z wnetrostwem”, w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki (NZ4/02055 Nr 199717);

- projektów badawczych realizowanych w ramach prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku:

a. Ocena poziomu estrogenów i androgenów, ekspresji ich receptora i ocena kariotypu i morfologii zewnętrznych narządów płciowych u chłopców z wnetrostwem (4-36926, 2009 rok)

b. Ocena komórek tucznych w oponiakach centralnego układu nerwowego, w korelacji z parametrami histoklinicznymi (114-36876, 2011 rok)

c. Ocena poziomu bisfenolu A w surowicy i moczu oraz ocena ekspresji receptorów estrogenowych alfa i beta u pacjentów z oponiakami wewnątrzczaszkowymi (134-36744, 2013 rok)

d. Morfologiczne aspekty oceny ekspresji czynników stresu oksydacyjnego i poziomu aminotransferazy glutaminianowe w ostrej encefalopatii u szczurów (2014 rok)

Na sumaryczny dorobek naukowy Habilitanta składają się 32 publikacje, w tym 26 prac oryginalnych, 1 praca poglądowa, 5 opisów przypadków, 1 list do redakcji. Dr n. med. Adam Hermanowicz jest pierwszym autorem 7 publikacji oryginalnych oraz 2 kazuistycznych, łącznie 9 prac (28,1%). Łączny Impact Factor publikacji według spisu w dokumentacji Habilitanta („Wykaz osiągnięć w pracy naukowo-badawczej”), wynosi 29.63, Impact Factor opublikowanych prac, w których Habilitant jest pierwszym autorem wynosi 8.199. Liczba punktów MNiSW wynosi 405, w tym 363 z publikacji oryginalnych prac twórczych. Liczba cytowań prac autorstwa dr n. med. Adama Hermanowicza wynosi 17, a Indeks Hirscha – 3 (według bazy Web of Science). Ponadto Kandydat jest autorem 18 doniesień zjazdowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Znakomita większość dorobku naukowego habilitanta pochodzi z okresu po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Dr n. med. Adam Hermanowicz otrzymał w 2013 roku indywidualną nagrodę I^o Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność naukową.

III. Główne osiągnięcie naukowe - monotematyczny cykl prac

Zgodnie z obowiązującą ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym dr n med. Adam Hermanowicz postanowił przedłożyć jako podstawę przewodu habilitacyjnego monotematyczny cykl prac pod łącznym tytułem „Rola komórek tucznych w wybranych procesach patologicznych”. Na cykl składa się 7 publikacji, w tym 6 w czasopismach międzynarodowych z impact factor oraz 1 w czasopiśmie krajowym nie posiadającym punktacji IF. Całkowity Impact Factor cyklu prac wynosi 8.746, a punktacja MNiSW – 106 pkt. Habilitant jest pierwszym autorem 4 z 7 prac przedstawionego zestawienia monotematycznych publikacji. Na cykl składają się następujące prace:

1. Adam Hermanowicz, Wojciech Dębek, Ewa Dzienis-Koronkiewicz, Lech Chyczewski. Topography and morphometry of intestinal mast cells in children with Hirschsprug's disease. *Folia Histochemica et Cytobiologica*2008; 46 (1), s. 65-68. Impact Factor ISI 1.213, punktacja MNiSW – 13

2. Adam Hermanowicz, Wojciech Dębek, Marzanna Oksiuta, Ewa Matuszczak, Lech Chyczewski, Ewa Dzienis-Koronkiewicz. Mast cells in peritoneal fluid in rats with experimentally induced peritoneal adhesions. *Folia Histochemica et Cytobiologica*2010; 48, 1, s. 153-156. Impact Factor ISI 0.902, punktacja MNiSW – 13

3. Adam Hermanowicz, Wojciech Dębek, Marzanna Oksiuta, Ewa Matuszczak, Ewa Dzienis-Koronkiewicz, Lech Chyczewski. Peritoneal cell response during adhesion formation. *Journal of Investigative Surgery*2010; 23, 5, s. 267-272. Impact Factor ISI 0.950, punktacja MNiSW – 20.

4. Marek Niczyporuk, Adam Hermanowicz, Ewa Matuszczak, Rafał Dziadziuszko, Małgorzata Knaś, Anna Zalewska, Lech Chyczewski. A lack of correlation between mast cells, angiogenesis, and outcome in non-small cell lung cancer. *Experimental Lung Research*2012; 38, 6, s. 281-285. Impact Factor ISI 1.465, punktacja MNiSW – 15

5. Joanna Reszeć, Adam Hermanowicz, Jan Kochanowicz, Grzegorz Turek, Zenon Mariak, Lech Chyczewski. Mast cells evaluation in meningioma of various grades. *Folia Histochemica et Cytobiologica*2012; 50, 4, s. 542 – 546. Impact Factor ISI 1.101, punktacja MNiSW – 15

6. Joanna Reszeć, Adam Hermanowicz, Robert Rutkowski, Piotr Bernaczyk, Zenon Mariak, Lech Chyczewski. Evaluation of mast cells and hypoxia inducible factor-1 expression in meningiomas of various grades in correlation with peritumoral brain edema. *Journal of Neuro-Oncology* 2013, s. 1-7 DOI: 10.1007/s11060-013-1208-1. Impact Factor ISI 3.115, punktacja MNiSW – 30

7. Adam Hermanowicz, Ewa Matuszczak, Marta Komarowska, Wojciech Dębek, Lech Chyczewski, Stanisław Klek. Mast cells connections with nerve fibers in Hirschsprung's disease. *Journal of Cytology & Histology* 2013; 4, 5, s. 1-5. Bez punktacji

Dr n. med. Adam Hermanowicz w cyklu prac przedstawia wyniki badań nad rolą komórek tucznych jako komórek multi-potencjalnych w różnych procesach patofizjologicznych zachodzących w ustroju.

Przedmiotem dwóch publikacji jest rola komórek tucznych w patogenezie choroby Hirschsprunga (*Journal of Cytology & Histology* 2013, *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2008). Habilitant badał topografię i morfometrię jelitowych komórek tucznych w jelicie bezzwojowym u dzieci z chorobą Hirschsprunga i porównywał wyniki tej oceny z prawidłowo unerwionym jelitem. Stwierdził, że w warstwie podśluzowej i mięśniowej jelita bezzwojowego liczba komórek tucznych jest istotnie większa w porównaniu z grupą kontrolną (dzieci zdrowe i z zaparciami), a komórki tuczne większe, co świadczy o ich aktywacji. Kandydat wykazał ponadto, że część komórek tucznych okrężnicy u pacjentów z HD jest zlokalizowana w pobliżu lub nawet bezpośrednio związana z przerostymi pniami nerwowymi. Dr n. med. Adam Hermanowicz spekuluje na tej podstawie, że aktywne komórki tuczne mogą odgrywać rolę w próbie naprawy uszkodzonego systemu nerwowego jelita u pacjentów z chorobą Hirschsprunga i odgrywać poprzez różne mediatory rolę w zjawisku przerostu pni nerwowych, wykorzystywanym w klinicznej diagnostyce choroby Hirschsprunga. Z drugiej strony wydaje się, że zwiększona obecność komórek tucznych w jelicie bezzwojowym może stanowić odpowiedź ustroju na stan zapalny jelita, bowiem produkowane i wydzielane przez komórki tuczne substancje modulują przebieg procesów zapalnych i w ten sposób mogą wpływać na przebieg kliniczny typowych dla choroby Hirschsprunga zapaleń jelita.

W kolejnych 2 publikacjach (*Folia Histochem Cytobiol* 2010, *Journal of Investigative Surgery* 2010) habilitant zajmuje się zagadnieniem tworzenia pooperacyjnych zrostów w jamie brzusznej i przedstawia wyniki badań doświadczalnych dotyczących roli komórek

tucznych w procesie tworzenia zrostów otrzewnowych po operacjach w obrębie jamy brzusznej u szczurów. Podstawą badań jest znany fakt, że komórki tuczne odgrywają istotną rolę w procesach gojenia ran, regeneracji i przebudowy tkanek po urazie, poprzez m. in. stymulację syntezy kolagenu, mitogenny wpływ na fibroblasty (wydzielana chymaza), a także pobudzenie proliferacji komórek nabłonkowych. Wzrost liczby MC obserwuje się między innymi w miejscach urazów kości i w miejscu tworzenia zrostów otrzewnowych. W swoich badaniach Habilitant wykazał, że powstawanie zrostów pooperacyjnych u szczurów koreluje ze zmianami liczby i stanu aktywności komórek tucznych w otrzewnej. Stwierdził, że najwięcej komórek tucznych było obecnych w otrzewnej w siódmym dniu po laparotomii, co ma świadczyć o tym, że komórki tuczne wpływają na tworzenie zrostów otrzewnowych, a także biorą udział w przebudowie tkanek. W innych populacjach komórkowych (makrofagi, eozynofile, limfocyty), Kandydat nie stwierdził tak istotnych zmian. Badania doktora n. med. Adama Hermanowicza pozwalają na lepsze zrozumienie patogenezy powstawania zrostów otrzewnowych na poziomie komórkowym i molekularnym, co może być podstawą do wdrożenia skutecznych metod zapobiegania tworzeniu się zrostów otrzewnowych.

Następnym zagadnieniem poruszonym w 3 publikacjach cyklu (Folia Histochem Cytobiol 2012; J Neurooncol 2013) jest próba analizy roli jaką odgrywają komórki tuczne w procesie nowotworzenia, bowiem ich obecność w obrębie oraz na pograniczu tkanki nowotworowej jest udokumentowana.

Habilitant ocenił m. in. obecność komórek tucznych w oponiakach mózgu o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Wykazał, że duża liczba komórek tucznych w oponiakach może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla rokowania i nawrotu tego nowotworu. W innych badaniach Habilitant ocenił związek komórek tucznych i ekspresji indukowanego niedotlenieniem czynnika-1 (HIF-1), ze stopniem złośliwości oponiaka i obecnością okołoguzowego obrzęku mózgu, będącego przyczyną wielu powikłań okołoperacyjnych. Uzyskane wyniki wykazują statystycznie istotny związek między ekspresją HIF-1, ekspresją tryptazy i obecnością okołoguzowego obrzęku mózgu. Stwierdził również istotną statystycznie korelację między obecnością komórek tucznych (wyrażoną ekspresją tryptazy) i ekspresją HIF-1 w stosunku do stopnia zaawansowania oponiaka. Kandydat sugeruje, że produkowane przez komórki tuczne proteazy serynowe: tryptaza i chymaza, pobudzają neowaskularyzację, uważaną za jedną z przyczyn obrzęku okołoguzowego. W rezultacie,

obrzęknięta tkanka nerwowa mózgu, zostaje łatwo nacieczona przez komórki nowotworowe powodując rozrost nowotworu.

W ostatniej pracy (Exp Lung Res 2012), dr n. med. Adam Hermanowicz ocenia wpływ komórek tucznych na angiogenezę i wyniki leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Oceniał liczbę komórek tucznych i punktów angiogenezy w skrawkach guza płuca. Stwierdził, że komórki tuczne lokalizowały się głównie wokół naczyń krwionośnych i wykazał wysoki wskaźnik angiogenezy w różnych typach histologicznych niedrobnokomórkowych raków płuca. Habilitant nie stwierdził jednak związku między liczbą komórek tucznych a liczbą naczyń mikrokrążenia guza, ani między liczbą MC i wskaźnikiem przeżycia pacjentów w okresie 4 –letniej obserwacji.

Habilitant podsumowując cykl swoich badań nad komórkami tucznymi sformułował następujące wnioski:

1. Komórki tuczne i neutrofile stanowią populacje komórek, których liczebność zmienia się istotnie po zabiegach w obrębie jamy otrzewnowej. Jest bardzo prawdopodobne, że odgrywają one ważną rolę w powstawaniu zrostów otrzewnowych i biorą udział w procesach adhezji i procesach przebudowy powstałych zrostów.

2. Parametry morfometryczne komórek tucznych we fragmencie bezzwojowym ściany jelita grubego w chorobie Hirschsprunga są większe w porównaniu z prawidłowo unerwionym fragmentem okrężnicy. Zwiększenie się wymiarów MC jest pośrednim dowodem aktywacji tych komórek w bezzwojowym fragmencie okrężnicy u pacjentów z chorobą Hirschsprunga. Odgrywają one rolę w procesach naprawy uszkodzonego układu nerwowego jelit. W HD są one zlokalizowane w ścisłym związku z przerostowymi pniami nerwowymi i mogą na nie oddziaływać. Większa liczba MC stwierdzana jest też w pobliżu naczyń krwionośnych bezzwojowego odcinka jelita u pacjentów z chorobą Hirschsprunga.

3. Nie stwierdza się korelacji pomiędzy liczbą komórek tucznych i wskaźnikami przeżycia pacjentów oraz brak jest również korelacji pomiędzy liczbą naczyń mikrokrążenia guza i przeżywalnością chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

4. Ekspresja tryptazy (markera komórek tucznych) jest silniejsza w oponiakach o większej złośliwości. Liczba komórek tucznych może być czynnikiem prognostycznym dla nawrotu nowotworu lub złego rokowania w oponiakach mózgu. Mastocyty oraz niedotlenienie wpływają na progresję oponiaków mózgu. Wpływają też na powstawanie okołoguzowego obrzęku mózgu, co prowadzi do komplikacji okołoperacyjnych i wydłużenia

czasu powrotu do zdrowia. Komórki tuczne mogą być czynnikami predykcyjnymi przebiegu klinicznego w oponiakach mózgu.

IV. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Od początku pracy w Klinice Chirurgii Dziecięcej UDSK dr n. med. Adam Hermanowicz prowadził zajęcia praktyczne, seminaria i wykłady z zakresu chirurgii dziecięcej ze studentami 5 roku Wydziału Lekarskiego oraz ze studentami Ratownictwa Medycznego, Fizjoterapii i Pielęgniarstwa. Prowadzi również zajęcia ze studentami medycyny w języku angielskim. Ponadto Habilitant wykładał na wielu kursach z zakresu medycyny ratunkowej dla ratowników medycznych i lekarzy w trakcie specjalizacji z zakresu medycyny ratunkowej oraz na kursach specjalizacyjnych CMKP dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii dziecięcej.

Kandydat był opiekunem wielu prac licencjackich i magisterskich z zakresu pielęgniarstwa, fizjoterapii i ratownictwa medycznego.

Dr n. med. Adam Hermanowicz jestem członkiem kilku towarzystw naukowych, m.in.:

- Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, od 2011 roku pełni funkcję przewodniczącego Oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych.
- Polskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu,
- Polskiego Towarzystwa Neurochirurgii
- Europejskiego Stowarzyszenia Neurochirurgów

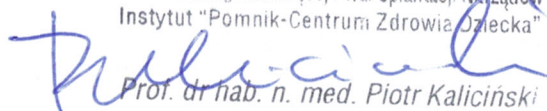
Ponadto Habilitant był współorganizatorem 6 zjazdów dotyczących problematyki urazów u dzieci organizowanych przez Sekcję Traumatologii Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych w Białymstoku w latach 2003- 2008.

Kandydat był również recenzentem w renomowanych czasopismach międzynarodowych, m. in. Journal of Oral Pathology and Medicine , European J. Surgical Research.

V. Podsumowanie

Przebieg pracy zawodowej i analiza dorobku naukowego świadczą jednoznacznie, że dr n. med. Adam Hermanowicz jest wszechstronnie wykształconym chirurgiem dziecięcym, ale także naukowcem, doskonale poruszającym się w badaniach zarówno podstawowych, doświadczalnych jak i klinicznych. Łączny dorobek naukowy oraz przedstawiony cykl prac

pt.: „Rola komórek tłuszczowych w wybranych procesach patologicznych”, osiągnięcia organizacyjne i dydaktyczne Habilitanta spełniają w moim przekonaniu warunki uprawniające do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Wnoszę o dopuszczenie dr n. med. Adama Hermanowicza do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów
Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka"

Prof. dr hab. n. med. Piotr Kaliciński
Warszawa, 20 czerwca 2014