



Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
Nr 4 w Lublinie

**Kliniczny Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej  
Uniwersytetu Medycznego**

**Kierownik: Prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof Bar**

**Adres: 20-090 Lublin, ul. Dr K. Jaczewskiego 8**

**tel. i fax. 724-47- 94**

**e-mail: oddzial.urologii@usk4.lublin.pl**



## RECENZJA

**osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej i dydaktycznej**

**dr n.med. Jacka Kudelskiego**

**- w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora  
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.**

### **1.Przebieg pracy zawodowej**

Dr n med. Jacek Kudelski

1990 – uzyskanie dyplomu lekarza medycyny -Wydział Lekarski Akademii Medycznej  
w Białymstoku

1994 – uzyskanie I stopnia specjalizacji z chirurgii ogólnej

1999 – uzyskanie tytułu II stopnia specjalizacji z urologii

1999 – uzyskanie tytułu Fellow of the European Board of Urology

2000 – uzyskanie stopnia naukowego **doktora nauk medycznych** w dziedzinie nauk  
medycznych (Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku) na

podstawie rozprawy doktorskiej: „*Kolagen osłonki białawej ciał jamistych we wrodzonym skrzywieniu prącia*” – Promotor: prof. dr hab. Barbara Darewicz

Od roku 1990 - obecnie – zatrudnienie w Klinice Urologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

- 1990 na stanowisku *asystenta*
- następnie od roku 2002 na stanowisku adiunkta w Klinice Urologii UMB
- 2007-obecnie na stanowisku *zastępcy Kierownika Kliniki Urologii UMB*

## 2. Charakterystyka i ocena dorobku naukowego

Główne obszary zainteresowań Habilitanta obejmują

- 1) Wrodzone skrzywienie prącia,
- 2) Replantacja prącia,
- 3) Choroba Peyronie,
- 4) Autotransplantacja jądra
- 5) Zaburzenia funkcji płciowych. Zaburzenia seksualne,
- 6) Rola metali ciężkich w patologii raka pęcherza moczowego,
- 7) Prokoagulant nowotworowy,
- 8) Potencjały elektrochemiczne komórek nowotworowych,
- 9) Zagadnienia kliniczne.

### **Ad. 1 Wrodzone skrzywienie prącia**

Po rozpoczęciu pracy w Klinice Urologii Akademii Medycznej w Białymstoku w r. 1990, od początku swojej pracy zawodowej Dr .Kudelski ukierunkował swoje zainteresowania zgodnie z głównym szlakiem badawczo-terapeutycznym Kliniki jakim było leczenie zaburzeń erekcji i zaburzeń funkcji płciowych , oraz zagadnienia dotyczące roli metali ciężkich w szeroko rozumianej patologii nowotworów układu moczowo-płciowego.

Klinika Urologii AMB od lat 80-tych XX wieku była jedynym ośrodkiem w Polsce zajmującym się tematyką mikrochirurgii w leczeniu impotencji, protezowania prącia, korekcji chirurgicznej skrzywienia prącia, leczenia wad narządów płciowych, chirurgii estetycznej oraz mikrochirurgicznej prącia, replantacji odciętych narządów płciowych. W roku 1988 w Klinice Urologii w Białymstoku przeprowadzono pierwszą w Polsce operację korekcyjną prącia

metodą Nesbita w leczeniu wrodzonego skrzywienia prącia. Klinika Urologii UMB ma największą udokumentowaną liczbę tego rodzaju zabiegów w Polsce i na świecie.

Celem jednej z prac Dr. Kudelskiego była analiza biochemiczna i ultrastrukturalna kolagenu osłonki białawej we wrodzonym skrzywieniu prącia. Materiałem do badań ultrastrukturalnych były fragmenty osłonki białawej wycięte z krzywizny większej ciała jamistego w trakcie korekcji chirurgicznej. Próbkę kontrolną pobrano z krzywizny mniejszej po stronie przeciwnej do materiału badawczego, podczas tej samej operacji. Obydwa typy tkanek analizowano przy użyciu mikroskopii elektronowej. Badania potwierdziły istnienie patologii osłonki białawej ciała jamistego uzyskanej z miejsca korekcji wady.

Wyniki badań biochemicznych i ultrastrukturalnych wskazują na znaczącą przebudowę osłonki białawej ciała jamistego we wrodzonym skrzywieniu prącia. Wskazane zmiany mogą wpływać na właściwości mechaniczne tej tkanki, a tym samym mogą być uznawane za przyczynę tej wady.

Wyniki badań dały podstawę do postawienia tezy i wniosków oraz obrony rozprawy doktorskiej pt. **„Kolagen osłonki białawej ciała jamistego we wrodzonym skrzywieniu prącia”** (nr 1320/14/2000; Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku; Promotor: prof. dr hab. Barbara Darewicz)

Badania ultrastrukturalne tej pracy zostały opublikowane w prestiżowym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym:

- Darewicz B., Kudelski J., Szynaka B., Nowak H.F., Darewicz J.

*Ultrastructure of the Tunica albuginea in congenital penile curvature.*

Journal of Urology 2001: Vol. 166, 5, s. 1766-1768 .IF-3,190, Punktacja MEiN 140

Była to pierwsza praca w literaturze światowej na temat etiologii wrodzonego skrzywienia prącia.

#### **Ad. 2 Replantacja prącia.**

Kolejnym, wyjątkowym zagadnieniem w pracy klinicznej Dr. Kudelskiego były operacje replantacji odciętych narządów płciowych przy użyciu technik mikrochirurgicznych, wypracowanych w trakcie operacji poprawiających funkcje erekcyjne.

W roku 1994 przeprowadzono w Klinice Urologii UM w Białymstoku pierwszą operację na świecie jednoczesnej replantacji prącia, obu jąder i moszny u pacjenta, który dokonał samookaleczenia. Technikę operacyjną i proponowany algorytm postępowania został przedstawiony w 4 opublikowanych artykułach.

Podsumowując, głównymi celami reimplantacji prącia jest przywrócenie przepływu moczu przez cewkę moczową, przywrócenie funkcji erekcyjnej, zapewnienie dopływu tętniczego i prawidłowego odpływu żylnego oraz zadowalającego wyglądu estetycznego. Sukces procesu leczenia zależy głównie od szybkiej interwencji oraz prawidłowej rekonstrukcji mikrochirurgicznej naczyń, nerwów i cewki moczowej. We wszystkich przypadkach należy podać antybiotyki oraz zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Wczesna opieka psychologiczna po operacji w celu opanowania choroby podstawowej prowadzi do współpracy z pacjentem, opanowania ewentualnych powikłań i uniknięcia powtarzania się tych przypadków samookaleczenia.

### **Ad. 3 Choroba Peyronie,**

Kolejnym zagadnieniem klinicznym, które znalazło się w sferze zainteresowań klinicznych Dr. Kudelskiego było plastyczne stwardnienie prącia (Choroba Peyroniego). Doświadczenie Kliniki Urologii w diagnostyce i leczeniu tego schorzenia datowało się od lat 80-tych XX wieku.

W roku 2004 zespół w którym pracuje Habilitant przedstawili nową, chirurgiczną metodę leczenia choroby Peyroniego, polegającą na wewnątrzjamistym wycięciu blaszki włóknistej (*laminectomy interna*). Usunięcie blaszki od wewnątrz bez wycinania fragmentów osłonki białej nie tylko wyeliminowało potrzebę mobilizacji pęczka, ale także zastosowanie jakichkolwiek materiałów autogennych lub syntetycznych, co z kolei skutecznie zapobiega skróceniu prącia, opóźnionemu gojeniu i wynikającym z tego zaburzeniom erekcji.

Najczęściej zgłaszanymi wadami operacji polegających na wycięciu blaszki są zaburzenia czucia w obrębie żołędzi prącia, pooperacyjne zaburzenia erekcji, zmniejszenie długości prącia oraz powstawanie zmian bliznowatych w miejscu operacji skutkujących nawrotem choroby. Z tego powodu zdecydowano się usunąć blaszkę włóknistą od wewnątrz bez nacinania lub wymiany leżącej pod nią osłonki białawej. Może to również stanowić uzasadnienie poszukiwania nowej techniki „wydłużania” prącia.

Wyniki tej metody operacyjnej przedstawione zostały w pracy:

- Darewicz J., Darewicz B., Galek L., Kudelski J., Badri B.M.A. *Surgical treatment of Peyronie's disease by the intracavernosal plaque excision method: a new surgical technique*. *European Urology* 2004, 45, s. 77-81.

### **Ad. 4 Autotransplantacja jądra**

Rozwój technik mikrochirurgicznych w Klinice Urologii UMB dzięki zabiegom przeprowadzonym w leczeniu zaburzeń erekcji umożliwił zajęcie się zagadnieniem leczenia wnetrostwa przy pomocy techniki autotransplantacji jądra.

W Klinice Urologii UMB przeprowadzono pierwszą tego typu operację w marcu 1990 roku. W okresie od marca 1990 do kwietnia 1991 r. leczono z powodu wnetrostwa 4 pacjentów w wieku 20-55 lat. Dwóch z nich miało jednostronne wnetrostwo, jeden obustronne, a najstarszy chory (lat 55) miał tylko jedno kryptorchiczne jądro po stronie prawej.

We wnioskach podsumowano, że autotransplantacja jądra z użyciem technik mikronaczyniowych może być postępowaniem z wyboru w przypadku jąder położonych wewnątrzbrzusznie oraz w okolicy pierścienia pachwinowego wewnętrznego.

Wyniki tej metody operacyjnej przedstawiono w trakcie:

- **48 Kongresu Szwajcarskiego Towarzystwa Urologicznego, Societe Suisse d'Urologie (Leysin 1992)**
- **Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego (1993).**

Wyżej opisane badania zostały również opublikowane w:

- Darewicz J., Kudelski J., Gałek L., Darewicz B. *Autotransplantation des Hodens als Behandlungsmethode des Kryptorchismus*. Helvetica Chirurgica Acta 1993: Vol 60 no 3, s. 363-366.
- Darewicz J., Kudelski J., Gałek L., Darewicz B. *Autotransplantacja jądra jako metoda leczenia wnetrostwa*. Urologia Polska 1993; T.46 nr 2, s.145-148.

### **Ad. 5 Zaburzenia seksualne**

Od początku pracy klinicznej tematyką zainteresowań Dr. Kudelskiego oprócz zagadnień urologicznych były zaburzenia funkcji seksualnych u mężczyzn, andrologia i seksualność kobiet. Był pomysłodawcą, opiekunem naukowym i autorem ankiety pracy badawczej, porównawczej przeprowadzonej w Klinice Urologii UMB wśród studentek Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, a obejmującej zagadnienie seksualności kobiet. Była to pierwsza w Polsce i na świecie tak ukierunkowana analiza życia seksualnego adresowana do studentek medycyny. Założenia, tezy, metodologia i wyniki tej pracy zostały przedstawione w dysertacji doktorskiej lek. med. Marty Skrodzkiej pt. „Jakość życia seksualnego młodych kobiet a samoocena w roli kobiecej i związku”.

Zagadnienia tej pracy miały istotny związek z tematyką artykułu, w którym jako pierwszy w Polsce Autor dokonał opisu i charakterystyki zespołu napięć kobiet, zdefiniowanych jako

Zespół przetrwałego pobudzenia seksualnego (PSAS, persistent sexual arousal syndrome) Darewicz B., Skrodzka M., **Kudelski J.**, Malczyk E. *Zespół przetrwałego pobudzenia seksualnego*. Seksuologia Polska 2007; T. 5 nr 1, s. 9-12).

Etiologia schorzenia w dalszym ciągu pozostaje w sferze rozważań, a jako prawdopodobne uznaje się — zmiany w centralnym układzie nerwowym (chorobowe, pourazowe). Jako patomechanizm podaje się przewlekłą stymulację nerwów autonomicznych lechtaczki, warg sromowych lub/i pochwy wtórną do patologii ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Kontynuacją pracy na temat seksualności kobiet było określenie czynników predysponujących orgazm u młodych kobiet zaprezentowanych w pracy pt. *Orgasm determining factors in young females* (Skrodzka M., **Kudelski J.**, Chlabicz M., Werel T., Darewicz B. Journal of Sexual Medicine 2012 : 9, 2012 : 9, suppl. 5, s. . U młodych kobiet orgazm odczuwany jest jako skurcze pochwy przez ponad 67% kobiet, zwiększone wydzielanie płynu obserwuje prawie 40% badanych, z czego ok. 4% wytrysk analogiczny do męskiej ejakulacji. W związku z tym badaliśmy dalej czynniki mogące wpływać na osiągnięcie orgazmu.

Oprócz badań nad seksualnością młodych kobiet i wieku rozrodczego w pracy *„Problemy urologiczne kobiet okresu pomenopauzalnego”* (Darewicz B., Skrodzka M., **Kudelski J.** Przegląd Menopauzalny 2008; 7, 4, s. 175-183) badał problemy urologiczne kobiet wieku pomenopauzalnego, w tym zaburzenia seksualne.

Kontynuując badania nad seksualnością wraz z zespołem jako pierwsi w Polsce zastosowali leki wazoaktywne podawane w formie iniekcji do ciał jamistych: początkowo papawerynę, a następnie prostaglandynę E1. Wyniki porównawcze tych 2 form leczenia porównano w pracy pt. *„Wartość diagnostyczna prostaglandyny E1 w porównaniu z testem papawerynowym w diagnostyce impotencji”* Gałek L., Darewicz J., Darewicz B., **Kudelski J.** Urologia Polska 1995: T.48 nr 2, s.140-142). Wstrzykiwanie dojamiste leków naczynioruchowych znacząco uprościło diagnostykę i leczenie impotencji. Szerokie zastosowanie znalazła papaweryna użyta po raz pierwszy przez Viraga w 1982 r., ale z uwagi na częste powikłania w postaci priapizmu poszukiwano innych leków przydatnych do tego celu. Uzyskane wyniki wykazały wysoką efektywność PGE 1 w indukowaniu erekcji. Jest to substancja endogenna i z tego powodu wywołuje reakcje bardziej fizjologiczną bez objawów ubocznych i zmian w ciele jamistym. W odróżnieniu od papaweryny nie powoduje zwłóknienia tkanki ciała jamistego i następnej deformacji prącia.

Zabiegi mikrochirurgiczne w leczeniu impotencji były podstawą leczenia terapeutycznego w Klinice Urologii AM w Białymstoku w latach 80 i początku lat 90 ub.

wieku. Zabieg był obarczony potencjalnym ryzykiem powikłań w postaci nieuszczelności zespolenia, ryzykiem krwawienia pooperacyjnego, przekrwieniem członka, zakażeń rany pooperacyjnej. Jako pierwszy zespół Kliniki opisał niespotykane powikłanie operacji mikrochirurgicznej w postaci urazowego oderwania tętnicy nabrzusznej dolnej. W artykule „*Urazowe oderwanie tętnicy nabrzusznej dolnej po wykonaniu operacji mikronaczyniowej z powodu impotencji*” (Kudelski J., Werel T. Urologia Polska 1992: 45, 1, s.41-42) w którym przedstawiono 39-letniego mężczyznę, leczonego w Klinice Urologii z powodu zaburzeń funkcji płciowych. Chory po upływie miesiąca od wykonanej operacji naczyniowej sposobem Virag III doznał urazowego oderwania tętnicy nabrzusznej dolnej powyżej miejsca mikrozespolenia. Urwanie tętnicy nabrzusznej dolnej jest powikłaniem bardzo rzadkim. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono tego typu doniesienia.

Wspólnie z Kliniką Chirurgii Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku przeprowadził projekt badawczy oceniający zaburzenia funkcji płciowych po operacjach usunięcia odbytnicy. W pracy pt. „*Zaburzenia funkcji płciowych po operacjach usunięcia odbytnicy*” (Tolwiński W., Kudelski J., Piotrowski Z., Darewicz B., Darewicz J., Dębowska I. Urologia Polska 2000: T. 53 suppl. 2a, s. 127 – 128) wykazano statycznie istotny wpływ zabiegów chirurgicznych w miednicy małej na seksualność własną, w związku partnerskim oraz zaburzeniach funkcji płciowych zarówno u kobiet jak i mężczyzn.

Odrębnym zagadnieniem w zainteresowaniach klinicznych Habilitanta była ocena wpływu procesu andropauzy i starzenia się mężczyzny na funkcje seksualne w tym zaburzenia erekcji.

W opublikowanych artykułach przedstawiono problematykę zaburzeń funkcji seksualnych w populacji starzejących się mężczyzn. Omówiono w nich patomechanizmy zaburzeń erekcji oraz wpływ środowiska hormonalnego w okresie andropauzy na funkcje fizjologiczne z uwzględnieniem funkcji seksualnych. Z wiekiem następuje stopniowe upośledzenie funkcji wielu układów hormonalnych, objawiające się obniżeniem stężenia hormonów oraz ich biologicznej aktywności. Stwierdza się spadek testosteronu i jego pochodnych we krwi, co wyraźnie manifestuje się w wielu przejawach męskiego życia. Stan ten określa się jako andropauza, zespół niskiego testosteronu .

Efektom współpracy z Zakładem Patomorfologii UMB był opis po raz pierwszy w literaturze polskiej zespołu aplazji komórek germinalnych „*Sertoli cell only syndrom - jako przyczyna niepłodności*” (Kudelski J., Dzięcioł J. Urologia Polska 1992: 45, 3, s.211-213).

Jest to schorzenie charakteryzujące się charakteryzujący się obecnością komórek Leydiga i Sertoliego oraz brakiem nabłonka plemnikotwórczego. Obecnie w celu określenia tej

jednostki używa się nazw: Sertoli Cell Only Syndrom, germinal aplasia lub del Castillo's syndrom. Cechami tego zespołu są: 1. normalny fenotyp męski z prawidłową wirylicacją bez cech ginekomastii, 2. brak odchyłań w badaniu przedmiotowym oprócz obustronnie małych jąder o prawidłowej konsystencji, 3. genotyp męski 46XY, 4. azoospermia.

#### **Ad 6 Rola metali ciężkich w patologii raka pęcherza moczowego**

Narażenie na ołów wiąże się z różnymi problemami zdrowotnymi, w tym rakiem. Zatrucie ołowiem często wiąże się z problemami neurologicznymi i rozwojowymi, to jest ono również powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer) sklasyfikowała ołów jako substancję rakotwórczą kategorii zagrożenia 2B, co oznacza, że jest ona rakotwórcza dla ludzi. Jednym z najlepiej znanych powiązań jest związek między narażeniem na ołów a zwiększonym ryzykiem raka nerki. Badania wykazały, że osoby o wyższym poziomie narażenia na ołów, czy to w wyniku narażenia zawodowego, czy skażenia środowiska, są obciążone większym ryzykiem zachorowania na raka nerki w porównaniu z osobami o niższym poziomie narażenia. Wiele badań epidemiologicznych i eksperymentalnych wskazuje na silną rolę rakotwórczych pierwiastków również w etiologii raka pęcherza moczowego.

Celem pracy *"Lead concentration in the bladder tissue and blood of patients with bladder cancer"* (Gołąbek T., Darewicz B., Borawska M., Markiewicz R., Socha K., Kudelski J. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(6):467-70). było zbadanie związku pomiędzy stężeniem ołowiu a rakiem pęcherza moczowego. Z zastosowaniem metody atomowej spektrometrii absorpcyjnej zmierzono stężenie ołowiu we krwi i tkance raka pęcherza moczowego pacjentów chorych na raka pęcherza moczowego, a następnie porównano je z grupą osób zdrowych.

Wyniki badań sugerują, że istnieje związek pomiędzy ekspozycją na ołów a inicjacją i rozwojem raka pęcherza moczowego.

Miedź i cynk to niezbędne pierwiastki śladowe, które odgrywają ważną rolę w różnych procesach fizjologicznych, w tym wzroście, rozwoju i funkcjonowaniu układu odpornościowego. Chociaż zarówno miedź, jak i cynk są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórek, brak równowagi lub rozregulowanie ich poziomów może potencjalnie przyczynić się do rozwoju raka poprzez wiele mechanizmów. W pracy pt. *"Copper, zinc, and Cu/Zn ratio in transitional cell carcinoma of the bladder"* (Gołąbek T., Darewicz B., Borawska M., Socha K., Markiewicz R., Kudelski J. *Urol Int.* 2012;89(3):342-7) podjęto próbę oceny związku pomiędzy cynkiem, miedzią i rozwojem



nowotworu pęcherza moczowego. Stężenie cynku i miedzi oraz stosunek Cu/Zn w próbkach krwi i tkanek raka pęcherza moczowego od pacjentów z tym nowotworem porównano z wartościami z grupy kontrolnej. Ilość pierwiastków śladowych w każdej próbce tkanki określono za pomocą atomowej spektrometrii absorpcyjnej. Wyższe poziomy miedzi mogą prawdopodobnie odgrywać rolę w indukcji i rozwoju guza pęcherza moczowego. Ponadto niższy poziom cynku może nasilać inicjację i sprzyjać rozwojowi nowotworów pęcherza moczowego ze względu na zmniejszone działanie przeciwutleniające i ochronne tego pierwiastka.

Badania eksperymentalne wykazały, że kadm może indukować powstawanie nowotworów łagodnych i złośliwych w różnych miejscach, w tym w układzie moczowym. Podobnie analizy epidemiologiczne osób narażonych na działanie kadmu wykazały możliwy związek między kadmem a rakiem nabłonka pęcherza moczowego. Kadm po wchłonięciu gromadzi się w pęcherzu, gdzie może wywierać bezpośredni toksyczny wpływ na komórki nabłonka dróg moczowych wyściełające ścianę pęcherza. Ponadto kadm może sprzyjać karcynogenezie poprzez mechanizmy takie jak stres oksydacyjny, stany zapalne i zakłócanie procesów naprawy DNA. Jednakże badania opisane w publikacji *“Cadmium in urothelial carcinoma of the bladder”* (Gołąbek T., Darewicz B., Kudelski J., Socha K., Markiewicz-Żukowska R., Chłosta P., Okoń K., Borawska M. *Pol J Pathol* 2014; 65 (1): 55-59) były pierwszymi, w których z zastosowaniem atomowej spektrometrii absorpcyjnej zmierzono stężenie kadmu w tkance guza pęcherza moczowego i w tkance nienowotworowej.. Badanie to wykazało, że u pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego poziom kadmu w tkankach był niższy niż u osób bez nowotworu, przy czym nie stwierdzono różnic w poziomach Cd we krwi pomiędzy obiema grupami pacjentów objętych badaniem.

Chrom jest czynnikiem rakotwórczym dla ludzi i przypuszcza się, że jest przyczyną kilku nowotworów, w tym białaczki i nowotworów płuc, nosa czy zatok nosowych. Co więcej, istnieją dowody epidemiologiczne sugerujące, że chrom jest prawdopodobnie czynnikiem rakotwórczym pęcherza moczowego. Dodatkowo zaobserwowano wyższe stężenia chromu w moczu osób zawodowo narażonych na działanie tego pierwiastka, co sugeruje jego możliwy udział w karcynogenezie dolnych dróg moczowych. Stąd też celem pracy pt. *„Chromium in urothelial carcinoma of the bladder”* (Gołąbek T., Socha K., Kudelski J., Darewicz B., Markiewicz-Żukowska R., Chłosta P., Borawska M. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):602-605) było zbadanie związku pomiędzy chromem a rakiem pęcherza moczowego. Mediana stężeń chromu osiągnęła statystycznie wyższe wartości w tkance raka pęcherza moczowego w porównaniu z tkanką nienowotworową. Przeciwnie, w surowicy nie

odnotowano żadnej statystycznej różnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana poziomów chromu w tkance pęcherza moczowego, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, w porównaniu z tkanką bez nowotworu, wykazała tę samą zależność zarówno w przypadku guzów nienaciekających mięśnie, jak i guzów naciekających mięśnie. Podsumowując, pacjenci z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego wykazują zmiany w poziomach chromu w tkankach, co sugeruje związek między tym nowotworem a metalami ciężkimi. Wyższe poziomy chromu mogą odgrywać rolę w indukcji i rozwoju guza pęcherza moczowego lub mogą być wynikiem procesu nowotworowego.

#### **Ad 7 Prokoagulant nowotworowy**

Kolejnym tematem zainteresowań badawczych była ocena aktywności nowotworowego prokoagulantu w wybranych nowotworach układu moczowego. Biochemiczne markery nowotworowe coraz częściej pozwalają na wczesne wykrycie choroby nowotworowej i skuteczne jej leczenie. Jednak w diagnostyce onkologicznej brak jest markerów charakteryzujących się wysoką czułością i swoistością. Badania ostatnich lat zwracają uwagę na nowy biochemiczny marker nowotworowy, którym jest proteinaza cysteinowa nazwana prokoagulantem nowotworowym (cancer procoagulant, CP). Zaobserwowano, że enzym ten występuje u ludzi chorych na nowotwory złośliwe, a nie występuje u osób zdrowych. Aktywuje on kaskadę krzepnięcia krwi w chorobie nowotworowej poprzez bezpośrednią aktywację czynnika X bez udziału fosfolipidów, czynnika VII i czynnika VIII. Ponieważ CP występuje u chorych z nowotworami złośliwymi, istnieje możliwość wykorzystania badania jego aktywności nie tylko do wykrywania raka, ale również do monitorowania leczenia chorych oraz wczesnego wykrywania wznowy.

Wysoką aktywność CP stwierdzono w przypadkach raka przelyku, żołądka i jelita grubego, płuca, piersi, raka trzonu macicy i jajnika oraz innych nowotworów. Biorąc powyższe pod uwagę celem kolejnej pracy była ocena aktywności prokoagulantu nowotworowego w surowicy krwi pacjentów z rakiem nerki oraz w tkankach raka nerki, jak również próba wykorzystania badania tego enzymu w diagnostyce onkologicznej układu moczowego (Darewicz B., Galek L., Gorzel M., Domel T., **Kudelski J.**, Szajda S., Skrzydlewski Z. „Przydatność prokoagulantu nowotworowego (CP) do wykrywania raka nerki i raka pęcherza moczowego” Współczesna Onkologia-Contemporary Oncology 2003 : Vol. 7 no 6, s. 401-403). Materiał badany stanowiły tkanki raka nerki oraz tkanki prawidłowe sąsiadujące z nowotworem, niezmiennie chorobowo, pobrane w czasie zabiegu operacyjnego i potwierdzone badaniem histopatologicznym. Raka nerki (carcinoma clarocellulare renis)

rozpoznano w II stopniu klinicznego zaawansowania. Badani nie byli uprzednio poddani chemioterapii ani radioterapii. Aktywność CP w surowicy krwi oznaczono metodą koagulacyjną wg Gordona i Bensona, a jego aktywność wyrażono czasem krzepnięcia w sekundach (s). Przeprowadzone badania wskazują, że w przypadkach raka nerki aktywność CP zarówno w surowicy krwi, jak i w homogenatach badanych tkanek nowotworowych, przewyższa aktywność enzymu w sposób znamieny statystycznie, w odpowiednim materiale kontrolnym. Aktywność CP w surowicy krwi chorych z rakiem nerki była około trzykrotnie wyższa od aktywności badanego enzymu w surowicy krwi osób zdrowych. Również w tkankach raka nerki aktywność CP jest około dwukrotnie wyższa niż w odpowiednich tkankach prawidłowych. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że ocena aktywności CP może być wykorzystana do wykrywania raka nerki. Na podstawie uzyskanych wyników należy przypuszczać, że wykazana podwyższona aktywność CP może powodować wzmożone krzepnięcie krwi u chorych z nowotworami układu moczowego. Na podstawie przeprowadzonych w niniejszej pracy badań oraz danych zawartych w piśmiennictwie, należy uznać CP za potencjalny biochemiczny marker nowotworowy, który może być wykorzystany w diagnostyce onkologicznej, zarówno do wykrywania raka, jak również do monitorowania leczenia chorych.

W kolejnej pracy pt. **„Przydatność prokoagulantu nowotworowego (CP) do wykrywania raka nerki i raka pęcherza moczowego”** (Darewicz B., Gałek L., Gorzel M., Domel T., Kudelski J., Szajda S., Skrzydlewski Z. Współczesna Onkologia-Contemporary Oncology 2003: Vol. 7 no 6, s. 401-403) oceniano przydatność aktywności prokoagulantu nowotworowego w surowicy krwi chorych z rakiem nerki lub pęcherza moczowego. Wyniki badania wykazały, że aktywność prokoagulantu nowotworowego była wyższa w przypadku raka pęcherza moczowego niż raka nerki. We wszystkich badanych przypadkach różnice między aktywnością CP w materiale badanym i kontrolnym są istotne statystycznie. Uzyskane wyniki badań wskazują, że aktywność CP w surowicy krwi chorych z rakiem nerki jest około 3-krotnie wyższa, a z rakiem pęcherza moczowego 4-krotnie wyższa od aktywności badanego enzymu w surowicy krwi osób zdrowych. Należy przypuszczać, że badanie aktywności CP może służyć nie tylko do wykrywania raka nerki i raka pęcherza moczowego, ale również do monitorowania leczenia chorych. Wyniki badania aktywności CP w surowicy krwi pacjentów z rakiem nerki i rakiem pęcherza moczowego, gdzie aktywność CP jest znacznie wyższa niż w surowicy krwi osób zdrowych, wskazują, że prokoagulant nowotworowy może być nowym biochemicznym markerem również w diagnostyce onkologicznej układu moczowego. Nasze założenia znalazły potwierdzenie w przeprowadzonych pracach badawczych.

#### **Ad. 8 Potencjał elektrochemiczny komórek nowotworowych**

W roku 2012 Dr. Kudelski podjął współpracę naukową z Prof. Zbigniewem Figaszewskim z Uniwersytetu w Białymstoku, Wydziału Chemii, Katedry Chemii Fizycznej, Pracownia Bioelektrochemii oraz Uniwersytetu Warszawskiego, Wydział Chemii.

Wraz z P. Profesorem Habilitant postanowił zbadać jakie zmiany zachodzą we właściwościach fizykochemicznych błon komórkowych nerek człowieka podczas transformacji nowotworowej. Fosfolipidy są wszechobecne w przyrodzie i są niezbędne dla budowy lipidowej błon komórkowych. Ich właściwości strukturalne i funkcjonalne mają kluczowe znaczenie dla przetrwania komórki. W przeprowadzonym badaniu postanowiono porównać fosfolipidy zdrowych i nowotworowych ludzkich tkanek nerek, pochodzących od tych samych pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ładunku elektrycznego błony. W związku z tym w pracy pt.: **„Phospholipid Composition and Electric Charge in Healthy and Cancerous Parts of Human Kidneys”** (Szachowicz-Petelska B., Dobrzyńska I., Skrodzka M., Darewicz B., Figaszewski Z., Kudelski J. *J Membr Biol.* 2013; 246(5): autorzy opisali prostą i wysoce skuteczną metodę analizy zawartości fosfolipidów. W pracy Autorzy skoncentrowali się na zmianach zawartości fosfolipidów (PtdIns, fosfatydyloinozytol; PtdSer, fosfatydyloseryna; PtdEtn, fosfatydyloetanolamina; PtdCho, fosfatydylocholina) w błonach komórkowych raka nerki w stopniu pT1, G2, bez przerzutów w porównaniu do tkanki zdrowej nerki, nieobjętej procesem nowotworowym. Gęstość ładunku powierzchniowego zdrowych i nowotworowych ludzkich tkanek nerek został zmierzony metodą elektroforezy. Pomiary wykonywano przy różnym pH roztworu. .

Tkanka nerek jest szczególnie podatna na działanie reaktywnych form tlenu, co może prowadzić do rozwoju nowotworu. Podczas stresu oksydacyjnego lipidy i białka błonowe są głównymi celami reaktywnych form tlenu (ROS). Praca **„Changes in the Physico-Chemical Properties of Human Kidney Cell Membranes during the Cancer Transformation”** (Szachowicz-Petelska B., Dobrzyńska I., Figaszewski Z., Kudelski J. *Adv Biol Chem* 2014 : 4, 223-231) koncentrowała się na zmianach zawartości fosfolipidów, białek i ładunku elektrycznego zachodzących w błonach komórkowych raka nerki w stopniu pT3, G3 i z przerzutami. Jakościowy i ilościowy skład fosfolipidów oraz obecność integralnych białek błonowych oznaczono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Podsumowując, struktura i funkcja błony komórkowej nerek ulega modyfikacji w wyniku zmiany nowotworowej. Odzwierciedlają to zmiany w ilości białek, fosfolipidów i ładunku elektrycznym błony komórkowej ludzkiej nerki.

### **Ad 9 Zagadnienia kliniczne**

W roku 1992 Dr. Kudelski nawiązał współpracę naukowo-badawczą z Instytutem Diagnostyki Laboratoryjnej UMB celem oceny przydatności nowego wskaźnika wydolności kanalików proksymalnych alfa 1-mikroglobuliny (alfa 1-M) w przebiegu kamicy nerkowej. Lu Białkomocz jest powszechnie uznany za laboratoryjny wskaźnik chorób nerek. Stwierdzone w moczu białka wysokocząsteczkowe wskazują na uszkodzenie kłębuszków nerkowych zaś białka drobnocząsteczkowe świadczą o uszkodzeniu kanalików nerkowych. Celem podjętych badań było sprawdzenie czy wydalanie a1-m z moczem może być wskaźnikiem dysfunkcji kanalików nerkowych w przebiegu kamicy nerkowej (Mantur M., Darewicz B., Matowicka-Karna J., Kudelski J., Darewicz J., Prokopowicz J., Jakubowska-Kuźmiuk I. „Alfa 1-mikroglobulina (alfa1-M) w moczu jako białkowy wskaźnik wydolności kanalików proksymalnych w przebiegu kamicy nerkowej” *Urologia Polska*, 1993: 46, 2, s.149-151)

Badaniami objęto chorych z kamicą nerkową, leczonych w Klinice Urologii. Materiałem do badań był mocz z dobowej zbiórki zabezpieczony przed rozpadem a1-m przez alkalizację do pH 7,0 wg Donaldsona oraz krew pobrana na skrzep z żyły łokciowej.

Jednym z kierunków zainteresowań naukowych od roku 2018 są badania dotyczące oceny ekspresji zawartości oraz aktywności wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w tkankach nowotworowych układu moczowego.

Macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) jest niekomórkowym składnikiem wszystkich tkanek i narządów, stanowiącym biologiczne rusztowanie utrzymujące razem wszystkie komponenty tkanki komórkowej. Jest to wysoce dynamiczna jednostka o ogromnym znaczeniu, wpływająca na różnicowanie i morfogenezę narządów i tkanek. ECM tworzy błonę podstawną, otacza komórki nerwowe i naczynia włosowate oraz wchodzi w skład tkanki łącznej. Jest znaczącym rezerwuarem czynników wzrostu, elektrolitów i wody oraz nadaje tkankom takie właściwości jak elastyczność czy wytrzymałość. Ponadto uczestniczy w procesach wymiany produktów metabolicznych pomiędzy komórkami a środowiskiem zewnętrznym.

### 3. Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

Osiągnięcie naukowe pod tytułem „Metaloproteiny macierzy pozakomórkowej w wybranych nowotworach układu moczowego” zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stanowi cykl pięciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

– W czterech pracach Dr J. Kudelski **pierwszym autorem** oraz w trzech autorem **korespondencyjnym**

#### 4.1. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

- 1) Młynarczyk G, **Kudelski J**, Darewicz B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L.  
*“Suppressed expression but not activity of collagenases MMP-1 and MMP-13 in human renal carcinoma”* Pathobiology: 2019: 86, 4, s. 201-207  
Praca oryginalna, MEiN: 70, IF=1,985.
- 2) **Kudelski J\***, Młynarczyk G, Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B, Darewicz B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L. *„Higher content but not activity of stromelysin-2 (MMP-10) in comparison to stromelysin-1 (MMP-3) in human renal carcinoma”* International Journal of Environmental Research and Public Health: 2022: 19, 19, 12 pp., Article ID: 12613 MEiN: 140.  
Praca oryginalna, MEiN: 140.
- 3) **Kudelski J.**, Młynarczyk G.\*, Darewicz B., Bruczko-Goralewska M., Romanowicz L.  
*“Dominative role of MMP-14 over MMP-15 in human urinary bladder carcinoma on the basis of its enhanced specific activity”* Medicine: 2020; 99, 7, e19224, 7 pp.  
Praca oryginalna, MEiN: 70, IF=1,889.

- 4) **Kudelski J.\***, Młynarczyk G., Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B., Darewicz B., Bruczko-Goralewska M., Sobolewski K., Romanowicz L. *“Enhanced expression but decreased specific activity of matrix metalloproteinase 10 (MMP-10) in comparison with matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in human urinary bladder carcinoma”* Journal of Clinical Medicine: 2021: 10, 16, 11 pp, Article ID 3683.  
Praca oryginalna, MEiN: 140, IF= 4,964.
- 5) **Kudelski J.\***, Tokarzewicz A., Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B., Chłosta P., Bruczko-Goralewska M., Mitura P., Młynarczyk G. *“The significance of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and metalloproteinase 2 (MMP-2) in urinary bladder cancer”* Biomedicines: 2023: 11, 3, 12 pp., Article ID: 956.  
Praca oryginalna, MEiN: 100, IF= 4,757

#### **Analiza bibliometryczna osiągnięcia habilitacyjnego:**

- Łączny Impact Factor wyżej wymienionych publikacji: **13,538**
- Łączna liczba punktów MEiN: **520,000**

Wszystkie prace stanowiące osiągnięcie naukowe są przypisane do dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscypliny nauki medyczne.

#### **Wprowadzenie i omówienie celu naukowego osiągnięcia habilitacyjnego**

W roku 2018 Dr. Kudelski rozpoczął z Zakładem Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku prowadzenie badań naukowych dotyczących oceny ekspresji, zawartości oraz aktywności wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w tkankach nowotworowych układu moczowego.

Macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) jest niekomórkowym składnikiem wszystkich tkanek i narządów, stanowiącym biologiczne rusztowanie utrzymujące razem wszystkie komponenty tkanki komórkowej. Macierz zewnątrzkomórkowa to wysoce dynamiczna jednostka o ogromnym znaczeniu, wpływająca na różnicowanie i morfogenezę narządów i tkanek. ECM tworzy błonę podstawną, otacza komórki nerwowe i naczynia włosowate oraz wchodzi w skład tkanki łącznej. Jest znaczącym rezerwuarem czynników wzrostu, elektrolitów i wody oraz nadaje tkankom takie właściwości jak elastyczność czy wytrzymałość. Ponadto

uczestniczy w procesach wymiany produktów metabolizmu pomiędzy komórkami a środowiskiem zewnętrznym.

Macierz pozakomórkowa to także wysoce dynamiczna i złożona siatka glikozaminoglikanów (GAG), które są powiązane z ważnymi funkcjami fizjologicznymi, działając jako modulatory szlaków sygnalizacyjnych regulujących kilka procesów komórkowych, takich jak wzrost i różnicowanie komórek. W oparciu o strukturę i poziom zasiarczenia powtarzającego się disacharydu, GAG można ogólnie podzielić na cztery rodziny, które obejmują siarczan heparanu, siarczan chondroityny, siarczan keratanu i kwas hialuronowy. Odpowiednie GAG lokalizują się głównie w błonach komórkowych i w ECM, działając jako molekularne koreceptory w sygnalizacji komórkowej ważnej dla przeżycia i różnicowania komórek.

Liczne badania dowiodły, iż macierz zewnątrzkomórkowa guza bardzo różni się od macierzy normalnej tkanki. Ostatnie obserwacje sugerują również, że MMP odgrywają rolę w przeżyciu komórek nowotworowych. Tak więc, m.in. zmiany aktywności czy zawartości MMPs w tkankach nowotworowych mogą być oznaką toczących się procesów patologicznych. Dlatego też, badania naukowe składające się na niniejsze osiągnięcie naukowe dotyczyły oceny ekspresji, zawartości i aktywności wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w tkance nowotworowej układu moczowego. Do swoich badań Autor wybrał 8 metaloproteinaz, które reprezentują najważniejsze grupy tych enzymów.

### **Omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego rozprawy habilitacyjnej.**

Pierwsze badania poświęcone były próbie oceny ekspresji, zawartości i aktywności wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej komórkowej w tkance nowotworowej nerki. Do pierwszych badań wybrano metaloproteinazy z grupy kolagenaz: MMP-1 oraz MMP-13, a wyniki zostały przedstawione w pracy pt. *„Suppressed expression but not activity of collagenases MMP-1 and MMP-13 in human renal carcinoma”* (Młynarczyk G, Kudelski J, Darewicz B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L. *Pathobiology*: 2019; 86, 4, s. 201-207 (MEiN: 70, IF=1,985)).

Bezsprzecznie, prawidłowe funkcjonowanie nerek zapewnia odpowiednia struktura macierzy zewnątrzkomórkowej. Kolagen jest głównym białkiem zewnątrzkomórkowym, a zawartość kolagenu zależy od równowagi pomiędzy jego syntezą i degradacją. Kolagen jest degradowany głównie przez metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, zwłaszcza



przez kolagenazy, które są jedynymi enzymami zdolnymi do rozszczepienia potrójnej spirali struktury natywnego kolagenu. Ponadto kolagenazy pełnią inne funkcje, które mogą regulować metabolizm ECM. Kolagenaza 1 (MMP-1) degradowuje także inne składniki zewnątrzkomórkowe, np. proteoglikany czy białka strukturalne, umożliwiając w ten sposób migrację komórek lub uwolnienie biologicznie aktywnych cząsteczek z zapasów ECM. Z drugiej strony MMP-1 bierze również udział w zmianach aktywności biologii molekularnej poprzez rozszczepienie m.in. czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  i tym samym inaktywując go.

Materiał do badań stanowiły sparowane próbki tkanki nowotworowej i zdrowej (niezmienionej) pobranych od 20 pacjentów z rakiem nerki (6 kobiet i 14 mężczyzn w wieku 48-78 lat).

W przeprowadzonych badaniach wykazano, iż MMP-1 była obecna w bardzo dużej ilości w normalnych ekstraktach tkankowych (ok. 1,1 g/kg białka). Ekstrakty z nowotworów G2 i G3 zawierały znacząco mniejsze ilości MMP-1 w porównaniu z kontrolą - prawie 72% mniej w stopniu G2 i 79% mniej w G3. Zawartość MMP-13 w zdrowej nerce była podobna jak MMP-1 i wynosiła około 1 g/kg całkowitej zawartości białka. Zaobserwowano, że w G2 zawartość MMP-13 spadła o 84% w porównaniu z odpowiednią tkanką kontrolną, a w G3 o około 90%. **Podobnie jak w przypadku MMP-1, zawartość MMP-13 istotnie malała wraz ze wzrostem inwazyjności nowotworu.**

Ekspresja (obecność) obu kolagenaz wykazana została przy zastosowaniu specyficznych przeciwciał monoklonalnych i z użyciem metody Western blot.

Kolejnym etapem prowadzonych badań była ocena aktywności aktualnej i właściwej obu enzymów. Aktywność aktualną badanych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej mierzono metodą fluorymetryczną. Aktualna aktywność MMP przedstawiona została w pikokatalach w przeliczeniu na kg białka całkowitego. Zwraca uwagę fakt, że aktywność MMP-1 w raku w stadium zaawansowania G2 jest bardzo niska, stanowiąc jedynie niewielki odsetek aktywności tego enzymu w nerce kontrolnej. Ten wynik zgadza się z oceną ekspresji MMP-1 w raku G2, przeprowadzoną za pomocą techniki Western Immunoblot. Natomiast zupełnie inny wynik zaobserwowano w raku G3, gdzie aktywność tego enzymu była znacznie wyższa w porównaniu z kontrolą i wielokrotnie przewyższała aktywność MMP-1 w raku G2. Aktualna aktywność MMP-13 była znacząco zmniejszona w obu stopniach zaawansowania nowotworu w porównaniu z odpowiednią tkanką kontrolną. Aktywność tego enzymu istotnie wzrastała wraz ze stopniem rozwoju nowotworu, lecz w żadnym z przypadków nie osiągnęła wartości zbliżonej do tkanki kontrolnej.

Podsumowując, wyniki pokazują, że aktualna aktywność MMP-13 w ludzkiej nerce jest około tysiąc razy wyższa niż MMP-1 zarówno w tkance zdrowej, jak i nowotworowej. Obie kolagenazy wykazują kilkukrotnie niższą aktywność w raku nerki w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie w stadium G2. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu obserwuje się znaczny wzrost aktywności obu enzymów, co mogłoby częściowo wyjaśniać zmniejszenie całkowitej zawartości kolagenu w tkance nowotworowej w bardziej zaawansowanych stadiach. Po dokonaniu pomiarów zawartości MMP-1, obliczono aktywność właściwą tego enzymu, w przeliczeniu na kg białka enzymatycznego. Zarówno nerki kontrolne G2, jak i G3 wykazywały podobną aktywność właściwą, wynoszącą około 70 mikrokatali na kilogram MMP-1. Rak G2 wykazywał istotnie niższą aktywność w porównaniu z kontrolą G2. Natomiast rak G3 charakteryzował się ponad pięciokrotnie większą aktywnością w porównaniu do kontroli G3 i prawie dziesięciokrotnie wyższą aktywnością w porównaniu z rakiem G2.

Wydaje się, więc że większość MMP-1 i MMP-13, szczególnie w zaawansowanych stadiach raka nerki, występuje w formie aktywnej, bez hamującego działania TIMP. Konkludując, badania ukazują różnice w ilości i aktywności analizowanych kolagenaz w zdrowej i nowotworowej tkance nerek ludzkich. Zaobserwowano istotny spadek zawartości kolagenu, co korelowało ze zmniejszoną zawartością MMP-1 i MMP-13. Niemniej jednak, aktywność właściwa obu kolagenaz istotnie wzrasta wraz z zaawansowaniem stopnia nowotworu w tkance nerki. Te wyniki sugerują istnienie różnic w regulacji ekspresji i aktywacji MMP w ludzkim raku nerki.

Kolejną grupą MMP są stromelizyny, które należą do grupy enzymów proteolitycznych. Są one odpowiedzialne za rozkład białek poprzez hydrolizę wiązań peptydowych, które łączą aminokwasy w cząsteczce białka, a tym samym biorą udział w szeregu procesów przebudowy ECM, a także w procesach niszczenia błony podstawnej czy angiogenezy. W związku z tym następną fazą badań materiału tkankowego było porównanie MMP-3 (stromelizyna-1) i MMP-10 (stromelizyna-2) w raku nerki z częściami tego samego narządu, które nie uległy patologicznym zmianom. Części te posłużyły jako materiał kontrolny, gdyż pobranie nerki od zdrowego dawcy ze względów etycznych nie było możliwe. Z kolei, pośmiertne pobranie nerek człowieka mogłoby istotnie wpłynąć na zmiany aktywności i poziomu wybranych MMP. Wyniki niniejszych badań zostały opisane w pracy pt. *„Higher content but not activity of stromelysin-2 (MMP-10) in comparison to stromelysin-1 (MMP-3) in human renal carcinoma”* (Kudelski J\*, Młynarczyk G, Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B, Darewicz B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L. *International Journal of Environmental*

**Research and Public Health: 2022: 19, 19, 12 pp., Article ID: 12613).** Na początek oceniono zawartość DNA w celu potwierdzenia aktywnej rekonstrukcji ECM. Metodą Burtona wykazano wyższą zawartość kwasu dezoksyrybonukleinowego w obu stopniach guza nerki w porównaniu z tkanką kontrolną. Ponadto zaobserwowano wzrost poziomu DNA wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu. **Powyższy wynik może wskazywać, że przebudowa ECM nasila się w przebiegu raka nerki.** Za pomocą testu ELISA oznaczono całkowitą zawartość stromelizyn w próbkach nerek. Zawartość oznaczanych MMP była w znacznym stopniu zróżnicowana, ale zależała od stopnia zaawansowania nowotworu. Obydwa stopnie nowotworu (G2 oraz G3) wykazały istotnie niższą zawartość MMP-3 i MMP-10 w porównaniu z odpowiednią tkanką kontrolną. Okazało się również, że tkanka kontrolna ludzkiej nerki zawierała znacznie mniejszą ilość MMP-3 niż MMP-10. **Dowodzi to, że stromelizyna-2 ma prawdopodobnie przewagę w rekonstrukcji macierzy zewnątrzkomórkowej w zdrowych nerkach.**

Można tym samym przypuszczać, że komórki nowotworowe nie ograniczają wydzielania MMP-10 do przestrzeni zewnątrzkomórkowej w tak dużym stopniu jak MMP-3. Analiza Western blot wykazała, że obie stromelizyny występowały głównie w kompleksach o dużej masie cząsteczkowej w nerce kontrolnej oraz w obu stopniach zaawansowania raka. MMP-3 w wolnej formie aktywnej występująca we wszystkich tkankach kontrolnych i nowotworowych jako prążek o masie cząsteczkowej około 48 kDa, dopiero po redukcji wiązań dwusiarczkowych. Z kolei, z przeprowadzonych badań wynika, że stromelizyna-2 występowała w postaci wolnej, aktywnej we wszystkich badanych próbkach w postaci bardzo wąskiego. Przedstawiona aktualna aktywność stromelizyn w przeliczeniu na kilogram całkowitej zawartości białka umożliwiła porównanie aktywności obu analizowanych enzymów w badanych tkankach.

Okazało się, że MMP-10 jest około trzy razy bardziej aktywna w zdrowej ludzkiej nerce niż MMP-3 i czterokrotnie bardziej aktywna w obu stopniach nowotworu nerki w porównaniu ze zdrową tkanką. Udział MMP w trwałym procesie przebudowy macierzy pozakomórkowej pokazuje, że MMP-10 w znaczący sposób przyczynia się do utrzymania homeostazy ECM w prawidłowej nerce. Znaczny spadek aktywności obu enzymów wiązał się ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu. Jednak tylko MMP-10 z raka nerki w fazie G2 osiągnęła rzeczywistą aktywność podobną do tkanki kontrolnej. Taki wzrost aktualnej aktywności stromelizyny-2 może być kolejnym dowodem na jej znaczącą rolę w procesach nowotworzenia. Ponadto obliczono aktywność właściwą obu MMP w przeliczeniu na kilogram białka enzymatycznego.

W przeciwieństwie do aktywności aktualnej, MMP-3 wykazuje znacznie wyższą aktywność właściwą niż MMP-10 zarówno w tkankach kontrolnych, jak i nowotworowych. W tkance nowotworowej aktywność obu enzymów jest znacznie niższa. Liczne różnice w uzyskanych wynikach mogą wskazywać, że wartości aktywności właściwej różnią się istotnie w zależności od stopnia i fazy procesu nowotworowego. **Podsumowując, wydaje się, że większość MMP-3, w przeciwieństwie do MMP-10, pozostaje w formie aktywnej bez hamującego działania TIMP.**

Resumując, pomimo wyższej zawartości i znacznie wyższej aktywności aktualnej MMP-10 w obu stadiach raka nerki, jej aktywność właściwa jest znacznie niższa zarówno w tkankach nowotworowych, jak i prawidłowych w porównaniu z MMP-3. W rezultacie zdolność katalityczna MMP-10 może być znacznie niższa w porównaniu z MMP-3. Z drugiej strony trzeba wziąć pod uwagę jej wysoką zawartość. Dlatego nie można wykluczyć, że takie różnice między wynikami obu stromelizyn mogą wskazywać na ich specyficzny udział w odpowiednim okresie wzrostu i różnicowaniu guza. Ponadto przedstawione powyżej wyniki pokazują, że komórki nowotworowe guza nerki G2 mogą zwiększać aktywność obu enzymów. W porównaniu z MMP-3, wyższa zawartość MMP-10 i niższa aktywność właściwa wykazały, że znacznie więcej cząsteczek MMP-3 występowało w formie aktywnej. Na podstawie powyższego zakładano, że istnieją różnice w regulacji ekspresji i aktywacji, przynajmniej w odniesieniu do badanych metaloproteinaz macierzy w ludzkim raku nerki.

Kontynuując swoje badania dotyczące roli metaloproteinaz w przebiegu nowotworów układu moczowego Habilitant skupił się na ocenie MMP-14 i MMP-15, należących do kolejnej grupy badanych białek - metaloproteinaz transbłonowych (MT-MMP) oraz tankowego inhibitora metaloproteinaz 1 (TIMP-1) w raku pęcherza moczowego. Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w pracy pt. *“Dominative role of MMP-14 over MMP-15 in human urinary bladder carcinoma on the basis of its enhanced specific activity”* (Kudelski J., Młynarczyk G.\*, Darewicz B., Bruczko-Goralewska M., Romanowicz L. *Medicine*: 2020; 99, 7, e19224, 7 pp.). Celem niniejszej pracy była ocena ekspresji, zawartości i aktywności wybranych metaloproteinaz transbłonowych oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz w różnych stadiach zaawansowania wspomnianego nowotworu. Rak pęcherza moczowego zajmuje 10. miejsce wśród najczęściej diagnozowanych nowotworów.

Materiał do badań pobrano w trakcie zabiegów operacyjnych wykonywanych w Klinice Urologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku z powodu raka przejściowokomórkowego (UCC). W badaniu

wzięło udział 20 pacjentów w wieku 47-91 lat, po radykalnej cystektomii lub przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego, u których histopatologicznie rozpoznano złośliwy nowotwór urotelialny. Metodą otwartą wycięto pęcherz moczowy, a następnie pobrano wycinek tkanki z makroskopowo widocznego guza. Badanie przeprowadzono u 10 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem o niskim stopniu złośliwości (LG) i 10 pacjentach ze zdiagnozowanym nowotworem o wysokim stopniu złośliwości (HG). Tkanę kontrolną pobrano z przeciwnej w stosunku do guza strony narządu po zabiegu radykalnej otwartej cystektomii. Podczas przezcewkowej resekcji pęcherza guza, pobranie zdrowej tkanki kontrolnej nie było możliwe. Podobnie jak w pracy poprzedniej do oceny zawartości, ekspresji, aktywności aktualnej i właściwej wybranych metaloproteinaz wykorzystano metody: ELISA, Western Immunoblot oraz fluorymetryczną.

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że obie badane metaloproteinazy przezblonowe były obecne zarówno w tkankach kontrolnych pęcherza moczowego, jak i tkankach raka pęcherza moczowego (UCC). Ilość MMP-14 obecnej w ekstrakcie tkankowym kontrolnym wynosiła 7,45 mg/kg białka. W tkankach raka pęcherza moczowego o niskim i wysokim stopniu złośliwości wykazano istotnie wyższe ilości tego enzymu, tj. prawie 35% więcej w przypadku nowotworów o niskim stopniu złośliwości i szczególnie wysoką, około 10-krotnie większą ilość tego enzymu w przypadku nowotworów o wysokim stopniu złośliwości nowotworu w porównaniu z tkanką kontrolną. Zawartość MMP-15 w prawidłowej ścianie pęcherza moczowego była ponad 3 razy większa w porównaniu z zawartością MMP-14 w tej samej tkance. Nowotwory o niskim stopniu złośliwości charakteryzowały się większą zawartością MMP-15, natomiast w przypadku nowotworów o wysokim stopniu złośliwości jego zawartość była o 4 mg/kg niższa niż w tkance kontrolnej. Najniższą zawartość TIMP-1 stwierdzono w kontrolnym ekstrakcie tkanki pęcherza moczowego, natomiast najwyższą zawartość inhibitora stwierdzono w tkance nowotworowej o niskim stopniu złośliwości. Wartość ta była o prawie 75% większa niż w tkance kontrolnej. Ilość TIMP-1 była istotnie niższa w tkance nowotworu o wysokim stopniu złośliwości, lecz nadal była wyższa w porównaniu do kontroli. **Wyniki te wykazały, że synteza i wydzielanie metaloproteinaz z komórek nie uległy zahamowaniu.**

W kolejnym etapie badań przeprowadzono analizę Western blot w warunkach nieredukujących i redukujących, przy tej samej ilości białka w każdej próbce.

**Ekspresja obu przezblonowych metaloproteinaz oznaczona metodą Western Immunoblot wykazała pewne różnice dla wszystkich badanych tkanek z wyjątkiem**

**MMP-14 i MMP-15 o dużych masach cząsteczkowych 202 kDa w stanie bez redukcji wiązań dwusiarczkowych.**

Kolejnym etapem prowadzonych przez Habilitanta badań była ocena aktywności aktualnej i właściwej obu enzymów. Aktualna aktywność MMP-14 wynosiła prawie 2,1 nkat/kg białka w prawidłowym pęcherzu moczowym. Tkanki raka pęcherza moczowego LG charakteryzowały się niewielkim zmniejszeniem aktualnej aktywności MMP-14. Wzrost stopnia zaawansowania nowotworu spowodował niemal 2-krotne zmniejszenie aktualnej aktywności MMP-15. W związku z powyższym, **udowodniono znaczące różnice w aktualnej aktywności MMP-15 pomiędzy obydwoma stopniami raka i tkanką kontrolną.** Najwyższą aktywność właściwą MMP-14 stwierdzono w raku pęcherza moczowego o wysokim stopniu złośliwości. Obliczona aktywność właściwa MMP-14 była 2 razy niższa w przypadku raka pęcherza moczowego LG. Zaobserwowano istotne różnice pomiędzy obydwoma stopniami raka a tkanką kontrolną. Dodatkowo, tkanka kontrolna wykazywała średnią wartość aktywności właściwej MMP-15. Rak pęcherza moczowego LG charakteryzował się istotnym wzrostem aktywności właściwej tej metaloproteinazy, a wysoki stopień zaawansowania nowotworu charakteryzował się prawie 4-krotnie niższą aktywnością.

**Podsumowując, w opisywanej pracy stwierdzono że zmiany ilości metaloproteinaz macierzy typu błonowego różniły się w ludzkim pęcherzu moczowym w zależności od badanej tkanki (zdrowa, transformowana nowotworowo). Na podstawie uzyskanych wyników badań udowodniono, że aktywność specyficzna badanych metaloproteinaz była znacznie wyższa dla MMP-14 w porównaniu do MMP-15, szczególnie w przypadku raka pęcherza moczowego o wysokim stopniu złośliwości. Porównanie aktywności badanych enzymów i zawartości inhibitora sugeruje odwrotne działanie, a więc większą supresję aktywności MMP-14 w porównaniu z MMP-15 w przypadku raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości i odwrotne działanie TIMP-1 w przypadku raka o wysokim stopniu złośliwości. Wskazuje to na różnice w regulacji ekspresji i aktywacji enzymów w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej, a oznaczenie aktywności MMP-14 ze względu na wysoką ekspresję, zawartość i aktywność w zaawansowanej tkance raka pęcherza moczowego może służyć jako czynnik predykcyjny ryzyka występowania przerzutów.**

Kontynuacją wcześniej opisywanych badań było kolejne zadanie badawcze poświęcone ekspresji, zawartości i aktywności metaloproteinazy 3. i 10. w różnych stadiach zaawansowania nowotworu pęcherza moczowego przedstawione w pracy *“Enhanced expression but decreased specific activity of matrix metalloproteinase 10 (MMP-10) in comparison with matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in human urinary bladder carcinoma”* (Kudelski J.\*,

Młynarczyk G., Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B., Darewicz B., Bruczko-Goralewska M., Sobolewski K., Romanowicz L. *Journal of Clinical Medicine*: 2021; 10, 16, 11 pp, Article ID 3683.).

W przypadku nowotworów o niskim stopniu złośliwości zaobserwowano wzrost zawartości DNA o ponad 30% w porównaniu do tkanki kontrolnej, natomiast tkanka nowotworowa HG wykazała 17% wzrost zawartości DNA. Tkanka kontrolna charakteryzowała się istotnie większą ilością tego enzymu w porównaniu z tkankami LG i HG raka pęcherza moczowego. Co więcej, w przypadku raka o wysokim stopniu złośliwości zaobserwowałem znaczny wzrost ilości MMP-3 w porównaniu z rakiem LG. Zaobserwowana zawartość MMP-10 była istotnie niższa w tkance kontrolnej w porównaniu z tkankami nowotworowymi o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Ponadto zawartość MMP-10 w tkance kontrolnej, LG i HG była wyższa w porównaniu z MMP-3. **Wykazano że MMP-10 może być istotnym enzymem biorącym udział w rekonstrukcji macierzy zewnątrzkomórkowej w pęcherzu moczowym. MMP-10 przeważa nad MMP-3 również w tkankach nowotworowych, ale wykazana zawartość MMP-10 była podobna w guzach o wysokim i niskim stopniu złośliwości. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że synteza i wydzielanie badanych metaloproteinaz z komórek nie uległy zahamowaniu.**

Tkanki raka pęcherza moczowego LG charakteryzowały się wzrostem aktualnej aktywności MMP-3. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego mierzona aktywność malała. Obserwowane różnice pomiędzy obydwoimi stopniami nowotworu a tkanką kontrolną były istotne statystycznie. W raku pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości aktualna aktywność MMP-10 była ponad czterokrotnie wyższa. Wzrost stopnia zaawansowania nowotworu spowodował około 24-krotne zmniejszenie aktualnej aktywności MMP-3. Stwierdzone różnice w aktualnej aktywności MMP-10 pomiędzy obydwoimi stopniami nowotworu i tkanką kontrolną były istotne statystycznie. Największą aktywność właściwą MMP-3 wykazano w raku pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości. Obliczona aktywność właściwa MMP-3 zmniejszała się wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego. Stwierdzone różnice pomiędzy obydwoimi stopniami nowotworu i tkanką kontrolną były istotne statystycznie. Tkanka kontrolna wykazała średnią wartość aktywności MMP-10. Tkanka raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości charakteryzowała się istotnym wzrostem aktywności właściwej MMP-10. W tkankach raka o wysokim stopniu złośliwości obserwowana przez mnie aktywność zmniejszyła się 23 razy. **Może to stanowić dowód na odmienną rolę MMP-3 i MMP-10 w**

procesie rekonstrukcji macierzy zewnątrzkomórkowej na różnych etapach procesu nowotworowego.

Podsumowując, podczas analizy wyników przeprowadzonych badań zaobserwowano zróżnicowane zmiany w zawartości białek zewnątrzkomórkowych w pęcherzu moczowym kontrolnym i transformowanym nowotworowo.

Dalsze badania poświęcono uzupełnieniu przeprowadzonych do tej pory analiz dotyczących ekspresji, zawartości i aktywności metaloproteinaz w różnych stadiach zaawansowania nowotworu pęcherza moczowego o wyniki prac własnych na temat żelatynaz (metaloproteinazy 2. i 9.), które przedstawiono w manuskrypcie pt.: *“The significance of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and metalloproteinase 2 (MMP-2) in urinary bladder cancer”* (Kudelski J. \*, Tokarzewicz A., Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B., Chłosta P., Bruczko-Goralewska M., Mitura P., Młynarczyk G. *Biomedicines*: 2023; 11, 3, 12 pp., **Article ID: 956**). Badania kontynuowano z użyciem tego samego materiału biologicznego.

Udowodniono że MMP-2 obecna w ekstrakcie tkanki nienowotworowej wyniosła 11,665 mg/kg białka. Ilość tego enzymu była istotnie niższa w przypadku raka pęcherza moczowego LG i większa w przypadku raka HG. Prawie pięciokrotnie mniejszą ilość enzymu stwierdziłem w guzie LG i około 30% więcej MMP-2 w raku HG w porównaniu z tkanką kontrolną. Zawartość MMP-9 była najwyższa w tkance HG. Ilość MMP-9 była niższa w raku LG w porównaniu z rakiem kontrolnym i HG.

Kolejnym etapem prowadzonych badań była ocena aktywności aktualnej i właściwej obu metaloproteinaz. Tkanka raka pęcherza moczowego LG wykazała wzrost aktualnej aktywności MMP-2. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego mierzona aktywność ulegała obniżeniu. Stwierdzono istotne różnice między niskim i wysokim stopniem zaawansowania raka a tkankami kontrolnymi. Podobną aktualną aktywność MMP-9 stwierdzono w tkankach nowotworowych LG pęcherza moczowego. Wzrost stopnia zaawansowania nowotworu spowodował około czterokrotny wzrost aktualnej aktywności MMP-9. Udowodniono, że aktualna aktywność MMP-9 różni się istotnie pomiędzy obydwoimi stopniami raka i tkanką kontrolną. Największą aktywność właściwą MMP-2 zaobserwowano w tkance LG pęcherza moczowego. Obliczona aktywność właściwa MMP-2 zmniejszała się wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu. Stwierdzono znaczące różnice między niskim i wysokim stopniem raka a tkanką kontrolną. Wyniki aktywności właściwej MMP-9 przedstawiono w mikrokatalach/kg enzymu. Tkanka nienowotworowa wykazywała najniższą wartość aktywności i była bardzo podobna do guza o wysokim stopniu złośliwości. Właściwa aktywność MMP-9 była istotnie statystycznie wyższa w przypadku raka pęcherza moczowego



LG. Ponadto stwierdzono, że aktywność właściwa tego enzymu była około 4 razy niższa w tkankach nowotworowych HG niż w tkankach nowotworowych LG.

Mając na uwadze powyższe, zaobserwowano zmiany w zawartości MMP w tkankach zdrowych i nowotworowych pęcherza moczowego. Najniższą zawartość obu żelatynaz stwierdzono w tkankach LG, jednak w tej tkance zaobserwowano również najwyższą aktywność właściwą obu MMP. Sugeruje to, że oba enzymy częściej występują w formie aktywnej w tkankach LG niż w tkankach HG, gdzie zawartość białek jest najwyższa, ale aktywność właściwa jest mniejsza. Ponadto obserwacja związana z wynikami wszystkich pomiarów przeprowadzonych dla MMP-2 i MMP-9 w tkankach wskazuje, że MMP-9 w większym stopniu uczestniczy we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych w pęcherzu niż MMP-2. Obserwacje te mogą prowadzić do badań perspektywicznych związanych z poszukiwaniem czynników ekspresji i aktywacji w tkance pęcherza moczowego.

#### **4.5. Wnioski:**

- 1) Badane kolegenazy (MMP-1 i MMP-13) i stromelizyny (MMP-3 i MMP-10) występują przede wszystkim w wielkocząsteczkowych kompleksach w nowotworze nerki.
- 2) Zawartość obu kolagenaz oraz stromelizyny-1 w tkance nowotworowej istotnie zmniejsza się wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu.
- 3) Aktywność aktualna i właściwa MMP-1 i MMP-13 wzrasta, natomiast stromelizyn MMP-3 i MMP-10 maleje wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka nerki.
- 4) Zróżnicowana zawartość i aktywność badanych enzymów mogą świadczyć o ich roli i znaczeniu na różnych etapach wzrostu raka nerki.
- 5) Badane stromelizyny i metaloproteinazy transbłonowe występują w wielkocząsteczkowych kompleksach w nowotworze pęcherza moczowego. Natomiast żelatynazy występują zarówno w postaci wielkocząsteczkowych, jak i niskocząsteczkowych kompleksów.
- 6) W przebiegu nowotworu pęcherza moczowego zawartość badanych żelatynaz (MMP-2 i MMP-9), stromelizyn (MMP-3 i MMP-10) oraz transbłonowej MMP-14 wzrasta, natomiast MMP-15 maleje wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu.
- 7) Aktywność aktualna i właściwa MMP-15, MMP-3, MMP-10 oraz MMP-2 maleje wraz ze stopniem zaawansowania raka pęcherza moczowego. W przypadku MMP-14 obserwuje się wzrost aktywności aktualnej i właściwej w przebiegu nowotworu high-

grade w porównaniu do low-grade. Aktywność aktualna MMP-9 rośnie, natomiast właściwa maleje wraz z zaawansowaniem choroby nowotworowej.

- 8) Porównanie zawartości i aktywności badanych enzymów sugeruje ich odmienną rolę w rozwoju nowotworu pęcherza moczowego.
- 9) Obserwacje zmian w zawartości i aktywności badanych metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej mogą być użyteczne jako czynniki diagnostyczne i prognostyczne w przebiegu nowotworów układu moczowego.

#### **4 Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę**

##### **1.1. Działalność dydaktyczna**

Aktywność naukowo-badawczą Dr J. Kudelski łączy z działalnością dydaktyczną na rzecz Uczelni.

Dotychczasowa aktywność dydaktyczna sprowadza się do następujących dokonań:

- Od 2002 roku jest opiekunem Koła Naukowego przy Klinice Urologii. Studenci podopieczni koła naukowego byli autorami publikacji naukowych oraz prezentacji zjazdowych prezentowanych na zjazdach krajowych i zagranicznych.
- Jest promotorem naukowym pracy wielośrodkowej realizowanej z Wydziałem Faculty of Behavioural and Movement Sciences Vrije Universiteit of Amsterdam nt. „Wpływ mediów i zmieniających się trendów medycyny estetycznej na jakość życia seksualnego studentów uczelni medycznych i Wydziałów Psychologii w Polsce i Holandii”.
- Od początku pracy w Klinice Urologii prowadzi zajęcia praktyczne, seminaria i wykłady z zakresu urologii ze studentami V i VI roku Wydziału Lekarskiego. Prowadzi także zajęcia ze studentami medycyny na kierunku anglojęzycznym.
- Prowadzi wykłady studentom III roku kierunku stomatologicznego UMB.
- Prowadzi zajęcia, seminaria i wykłady ze studentami III roku Ratownictwa Medycznego UMB.
- Prowadził wykłady na kierunku Pielęgniarstwo UMB.
- Prowadził wykłady specjalistyczne z dziedziny urologia w ramach posiedzeń naukowych Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

- Ukończył Kurs pedagogiki i dydaktyki I i II stopnia (2003)
- Od r. 1990-obecnie – odpowiada za organizację ćwiczeń, dydaktykę i sprawy studenckie w Klinice Urologii. Opracował nowy zmodyfikowany program nauczania przedmiotu urologii dla studentów V roku. Jest autorem pytań testowych do przedmiotu urologii. Jest współautorem filmów dla studentów z zabiegów endoskopowych.
- Uczestniczy w przygotowywaniu semestralnego planu ćwiczeń z urologii dla studentów kierunku Lekarskiego i Ratownictwa. Przygotowuje sprawozdania z planowanego i wykonanego pensum dydaktycznego Kliniki Urologii.

Ponadto, jest promotorem 2 prac magisterskich i 1 licencjackiej zrealizowanych na UMB.

#### **Opiekun i kierownik specjalizacji z urologii**

- **2005-obecnie** – kierownik 5 specjalizacji rezydentów urologii

#### **Odbył staże naukowe w następujących ośrodkach:**

- Staż naukowo - szkoleniowy w **Urology Department of the “Institut Mutualiste Montsouris”** Paryż, Francja (5-9 lipiec 2000). W trakcie szkolenia doskonalil techniki laparoskopowej prostatektomii oraz miał możliwość odbyć szkolenie z innowatorskich metod leczenia robotycznego /da Vinci/ oraz leczenia raka stercza metodą HIFU. Kierownikiem naukowym szkolenia był **Prof. Guy Vallancien**
- Staż naukowy w **Department of Urology and Urologic Oncology, University of Florida**, Gainesville ,U.S.A. w okresie 10.11.2003-11.12.2003. W trakcie stażu realizował szkolenie w laboratoriach naukowych Kliniki oraz doskonalil techniki operacyjne i endoskopowe. Kierownikiem naukowym był **Prof. Zev Wajsmann**
- Jako pierwszy w Polsce jest pomysłodawcą i ma rozpisany projekt na leczenie zaburzeń erekcji metodą endowaskularnej angioplastyki. W tym celu ma zaplanowany staż naukowo-szkoleniowy /sierpień -wrzesień 2024/ w Szpitalu University of Rome To Vergata u **Prof. Giuseppe M. Sangiorgi**.

- Jest pomysłodawcą oraz realizuje wspólnie z dr hab. n. med. Moniką Gudowską-Sawczuk z Zakładu Diagnostyki Biochemicznej UMB projekt we współpracy z **Faculty of Science Vrije Universiteit Amsterdam** oraz **Faculty of Science University of Amsterdam**. Temat projektu „Ocena nieinwazyjnych biomarkerów raka pęcherza moczowego z zastosowaniem algorytmów sztucznej inteligencji”

## Popularyzacja nauki i działalność organizacyjna

### Dokonania związane z popularyzacją nauki

#### Edukacja społeczna:

- Brał udział w Podlaskim Tygodniu Profilaktyki i Leczenia Chorób Nowotworowych w Białymstoku
- Przeprowadzał przesiewowe badania urologiczne w ramach akcji „Prostata męska sprawa”
- Wielokrotnie brał czynny udział w konferencjach naukowych, gdzie wygłaszał referaty o bardzo szerokiej tematyce.

### Działalność organizacyjna

Aktywność o charakterze organizacyjnym sprowadza się do kilku zakresów:

- Od 1990 roku jest Członkiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego, a od 2023 **Przewodniczącym Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Urologicznego**,
- Jest współorganizatorem kursów podyplomowych z zakresu diagnostyki i leczenia zaburzeń erekcji w ramach CMK,
- Jest Członkiem Komitetu Organizacyjnego następujących konferencji:
  - 2024 - 54 - Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwca 2024 Łódź. Członek Komitetu organizacyjnego i naukowego. Recenzent prac.
  - 2002-2024 - 18 edycji Międzynarodowej Konferencji „Zaburzenia Seksualne - postępy w leczeniu.” - członek komitetu organizacyjnego i naukowego. organizowanych przez Oddział Białostocki Polskiego Towarzystwa Urologicznego i Polskie Towarzystwo Medycyny Seksualnej. Ostatnia XVIII Konferencja odbyła się w terminie 26-28 stycznia 2024

- 1997-2009 - 8 edycji Międzynarodowej Konferencji Polsko-Białoruskiego Sympozjum Urologów. - członek komitetu organizacyjnego i naukowego.

### **Inne :**

- Uczestniczył w międzynarodowym kursie naukowo-szkoleniowym w European School of Interventional Radiology z zakresu nowej metody leczenia małoinwazyjnego gruczolaka i raka stercza metodą wewnątrznaczyniowej embolizacji stercza (Paryż 29-30.11.2016).  
Tą metodę leczenia wprowadził w 2017 roku jako pierwszy w Polsce i ma ona dalej swoją kontynuację.
- Kolejnym istotnym osiągnięciem było zorganizowanie pierwszego w Polsce kursu specjalistycznego w Klinice Urologii UMB obejmującej tą tematykę z udziałem Prof. Maurizio Grosso z Piemontu /Włochy/ w roku 2017.

### **Otrzymane nagrody**

#### ***UMB:***

Od momentu zatrudnienia na UMB w roku otrzymał **6 nagród** naukowych Jego Magnificencji (JM) Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku:

- 1) Przyznana w 2002 za 2001-nagroda naukowa I stopnia
- 2) przyznana w 2012 r. za 2011 r. - nagroda dydaktyczna zespołowa II stopnia
- 3) przyznana w 2018 r. za 2017 r. - nagroda naukowa III stopnia
- 4) przyznana w 2021 r. za 2020 r. - nagroda naukowa III stopnia
- 5) przyznana w 2022 r. za 2021 r. - nagroda naukowa III stopnia
- 6) przyznana w 2023 r. za 2022 r. - nagroda naukowa III stopnia

#### ***Pozostale:***

Nagroda „**Pfizer Award**” 2002 za **najlepszą polską pracę z dziedziny urologii** opublikowaną w literaturze światowej w roku 2001: Darewicz Barbara, **Kudelski Jacek**, Szynaka Beata, Nowak Henryk Franciszek, Darewicz Janusz. „Ultrastructure of the Tunica albuginea in congenital penile curvature” Journal of Urology 2001.

Impact Factor: 3.190 Punktacja MEiN: 140.

### **Udział w kursach, szkoleniach zawodowych, konferencjach naukowo-szkoleniowych**

W celu podwyższenia swoich kompetencji naukowych jak i zawodowych regularnie bierze udział w licznych kursach i szkoleniach:

- Cykliczny, doroczny udział w Kongresach Polskiego Towarzystwa Urologicznego
- Ukończony kurs „Good Clinical Practice”
- Uczestnictwo w kongresach Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego /AUA/ (San Francisco 2018, San Diego 2016, New Orleans 2015, San Diego 2013, Atlanta 2012, San Francisco 2010, Anaheim 2007, San Francisco 2004, Orlando 2002),
- Kurs „Nowoczesne leczenie kamicy nerkowej i moczowodowej przy pomocy giętkiego URS” (Piaseczno 18-19.10.2018),
- udział w 14 Kongresie EAU Section of Onkological Urology /ESOU (Barcelona 2017),
- Kurs „Warsztaty kadawerowe w chirurgii prącia” w Centrum Edukacji Medycznej CEMED w Warszawie (2017),
- Międzynarodowe Sympozjum Rewolucje w leczeniu raka nerkowokomórkowego, raka prostaty i raka pęcherza moczowego (Serock 24-25.11.2017),
- Udział w Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Okologii Klinicznej (Chicago 2016),
- Udział w 36 Kongresie SIU/Societe International Urology/ (Buenos Aires 2016) oraz 28 Kongresie (Cape Town 2006),
- Szkolenie w European School of Interventional Radiology na temat Embolizacji stercza w leczeniu BPH i raka stercza (Paryż 29-30.11.2016),
- Udział w Urologicznym Forum Naukowym (Istanbul 2015, Malta 2002, Oxford 2001)
- Udział w kongresach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego /EBU/ (Madryt 2015, Mediolan 2008, Berlin 2007, Paryż 2006, Sztokholm 1999),
- Kurs TRUS w diagnostyce raka stercza (16-21.11.2014)m
- Warsztaty naukowe “Wznowa raka gruczołu krokowego po leczeniu radykalnym” (Warszawa 8-9.03.2013),
- Udział w warsztatach urologicznych (Porto 2012, Bordoux 2009, Lisbona 2006),

- Udział w Kongresie 2012 — *Brisbane*, The International Urogynecological Association (IUGA)'s 37th Annual Meeting,
- Warsztaty "Podstawy Laparoskopii (Hajnówka 2012),
- Kurs Endourologii Department of Urology, Universitat of Leipzig, Niemcy (15-18.11.2011),
- Kurs z chirurgii prącia w Institute of Urology, University College of London Hospital (5-8.12.2010),
- Kurs Warsztaty Laparaskopowe, kurs praktyczny (Olsztyn, 3-6.03.2008),
- Udział w 10 Kongresie European Society for Sexual Medicine (Lisbona 2007),
- Udział w 60 Kongresie Urological Society of Australia and New Zealand (Adelaide 2007),
- Udział w Kongresie „Education through Experience -Urology Summit (Ateny 2006)
- Udział w Sympozjum „Shaping the Future of Medical Management of Prostate Diseases (Rzym 2003),
- Udział w Sympozjum „Changing Perspectives on Prostatic Disease (Rzym 2001),
- Kurs „Diagnostyka USG w urologii”,
- Udział w 48 Kongresie Societe Suisse d'Urologie (1992 Leysin),
  
- odbył wszystkie wymagane programem specjalizacji staże naukowe w zakresie: chirurgii ogólnej i urologii (Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej UMB, Klinika Urologii w Warszawie, Klinika Urologii CMKP w Warszawie, Oddział Urologii w Tuszynie /specjalistyczne centrum leczenia gruźlicy urogenitalnej/, urologii onkologicznej (Białostockie Centrum Onkologii), radioterapii i onkologii klinicznej (Białostockie Centrum Onkologii).
- Na przestrzeni lat uczestniczył w licznych szkoleniach, kursach specjalistycznych, oraz konferencjach obejmujących szeroki zakres specjalistycznej wiedzy medycznej zarówno w dziedzinie chirurgii, urologii i urologii onkologicznej onkologicznej. Zainteresowania zawodowe Dr. J. Kudelskiego w ostatnich latach obejmowały szczególnie techniki małoinwazyjne w urologii endoskopowej, laparoskopii oraz szerokie zastosowanie laserów .

## 5. Wnioski końcowe i podsumowanie

Podsumowując niniejszą recenzję mogę stwierdzić, że dotychczasowy dorobek Pana Dr J. Kudelskiego jest bardzo zróżnicowany, o dużej wartości merytorycznej. Szczegółowa analiza dokonań Kandydata wskazuje na w pełni dojrzałe przygotowanie do samodzielnej pracy, w której główny akcent zostało położony na prace naukową, dydaktyczną i praktyczną. Wykazał się umiejętnością prowadzenia badań o szerokim zasięgu, wykraczającym poza granice kraju.

Stwierdzam, że przedłożone osiągnięcia Kandydata, posiadają cechy nowatorskie i wnoszą nowe spojrzenie na problemy szeroko rozumianych zaburzeń erekcji w Polsce, wzbogacając w sposób rzeczywisty i autentyczny naszą wiedzę w tym zakresie.

Stwierdzam tym samym, że przedstawione osiągnięcie Pana Dr Jacka Kudelskiego spełniają wymogi określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce ( Dz.Ustaw z 2023 r. poz. 742 ze zm. ). Niniejszym przedstawiam do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Pana Dr.n med. Jacka Kudelskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego



The image shows a handwritten signature in blue ink over a circular official stamp. The stamp contains the following text: "KIPROWNIK" at the top, "KATEDRA ANATOMII I FIZJOLOGII" on the left, "I ONKOLOGII UROLOGICZNEJ" on the right, and "W BIAŁYMSTOKU" at the bottom. Below the stamp, the text "Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kiprownik" is partially visible.