



Prof. dr hab. Piotr Trzonkowski
Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu Gdańsk, 10.01.2022r. BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	11-02-2022
L. dz. RN-BM/	22/2022

Ocena osiągnięcia naukowego „Transplantacja komórek krwiotwórczych od dawców rodzinnych częściowo zgodnych w układzie HLA u dzieci” oraz innych osiągnięć naukowych, organizacyjnych i dydaktycznych dr. Jacka Toporskiego w związku z jego wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

I. Ocena Merytoryczna pracy

a. Tematyka badawcza i jej oryginalność

Osiągnięcie naukowe zaprezentowane we wniosku to cykl opublikowanych 5 prac doświadczalnych o łącznym IF=18.147, którego celem było analiza wyników z uwzględnieniem toksyczności transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych immunomagnetycznej deplecji limfocytów T u dzieci z nowotworowymi lub nienowotworowymi wskazaniami do przeszczepienia. Zgodnie z potwierdzoną deklaracją Habilitant wykonał dużą część pracy klinicznej, analizę i interpretację wyników, jest też autorem tekstów manuskryptów. W 3 pracach Habilitant jest pierwszym autorem w 2 jest ostatnim autorem/ seniorem. Zaprezentowany cykl prac stanowi obserwacje o wspólnym mianowniku, a uzyskane wyniki są oryginalne.

b. Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Cykl otwiera praca dotycząca próby leczenia neuroblastomy poprzez wywołanie reakcji przeszczep przeciw guzowi po haploidentycznej transplantacji szpiku. Przedstawiono wyniki leczenia pierwszej grupy pacjentów, w szczególności bezpieczeństwo zastosowanej metody. Pacjenci primowani kombinowaną chemio- i immunoterapią otrzymywali mobilizowane

VIDI:
Ahalon
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
prof. dr hab. Agnieszka Halań

czynnikiem wzrostowym (G-CSF) haploidentyczne komórki pobrane w czasie dwóch aferez, komórki MSC dawcy oraz infuzje limfocytów dawcy (DLI) we wczesnym okresie po transplantacji. U 4 na 5 pacjentów uzyskano trwałe przyjęcie przeszczepu. Nie odnotowano zgonów z powodu toksyczności podawanego leczenia. Trwałe wyleczenie uzyskano u 2 z 5 pacjentów (nadal całkowita remisja choroby podstawowej 15 lat po zakończeniu leczenia). U wszystkich pacjentów odnotowano reaktywację endogennych wirusów z powodu opóźnionej odnowy immunologicznej. Praca stała się przyczynkiem do większego projektu klinicznego (clinicaltrial.gov NCT00790413). W wieloośrodkowej pracy rekrutowano pacjentów ze Szwecji, Danii i Norwegii oraz nawiązano współpracę z Kliniką Onkologii Dziecięcej Tybindze. Efektem tych działań jest druga praca cyklu przedstawiająca wyniki przeszczepiania haploidentycznych komórek krwotwórczych poddanych deplecji limfocytów T u 26 dzieci z opornym na leczenie, zaawansowanym nerwiakiem zarodkowym. W badaniu potwierdzono uprzednie obserwacje. Jednocześnie pomimo wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, nie znaleziono zależności między aGvHD i nawrotem/progresją choroby podstawowej. Wydaje się, że efekt przeszczep przeciw neuroblastoma może być niewystarczający, jeśli masa nowotworu jest zbyt duża przed zabiegiem, bowiem uzyskanie pełnej funkcjonalności limfocytów T wymaga czasu i zajmuje zwykle więcej niż 6 miesięcy, a liczba limfocytów w krwi obwodowej nie oznacza, że są one specyficzne w stosunku do antygenów nowotworowych. Nie udało się też wykazać, że komórki NK mają znaczenie. Ani dynamika odnowy komórek NK, ani niezgodność między biorcą i dawcą w zakresie KIR nie miały wpływu na czas do progresji/wznowy lub prawdopodobieństwo przeżycia. Biorąc jednak pod uwagę bardzo zaawansowaną chorobę, 5 letnie przeżycie wolne od zdarzeń na poziomie 19 % jest wynikiem lepszym niż wcześniej publikowane. Z informacji od Autora badanie to stało się podstawą do kolejnego planowanego badania w ramach SIOPEN (European SIOP Neuroblastoma Group).

Kolejna praca cyklu to opis przypadków skupiający się na leczeniu rzadkiej choroby genetycznej autosomalnej recesywnej postaci osteopetrozy (malignant infantile osteopetrosis) – Jest to choroba niezwykle rzadka – w Szwecji 1 przypadek na 1 milion żywych urodzeń. U pierwszego opisywanego pacjenta transplantację wykonano w 3 tygodnie od postawienia rozpoznania, drugi pacjent nie miał dawcy zgodnego, długotrwałe poszukiwanie dawcy niespokrewnionego nie dały rezultatu i ostatecznie został zakwalifikowany do wykonania transplantacji haploidentycznej. Nie obserwowano żadnych powikłań okołoprzeszczepowych, uzyskano stabilną i trwałą hematopoezę i normalizację funkcji osteoklastów u pacjentów. W

pracy wykazano, że ten rodzaj transplantacji jest bezpieczny, skutecznie normalizuje metabolizm wapnia i mineralizację kości i co równie ważne pozwala na szybkie wykonanie zabiegu, co zmniejsza ryzyko nieodwracalnych zmian spowodowanych chorobą.

W czwartej pracy cyklu przedstawiono wyniki projektu badawczego „Przeszczepianie haploidentycznych komórek krwiotwórczych u dzieci z oporną na leczenie ostrą białaczką” (clinicaltrial.gov nr NCT01025778, EudraCT numer: 2009-012437-30). W badaniu 7 pacjentów otrzymało leczenie indukcyjne, dwóch osiągnęło remisję i zostało poddanych haploidentycznej transplantacji. Z pozostałych 5 pacjentów - u 3 obserwowano progresję białaczki w trakcie leczenia indukcyjnego, u 2 zmodyfikowano chemioterapię i wykonano transplantację haploidentyczną. W grupie 4 pacjentów, u których wykonano transplantację u dwóch stwierdzono kolejny nawrót choroby, która była przyczyną zgonu. Jeden pacjent zreaktywował AdV i następnie rozwinął nadostre adenowirusowe zapalenie wątroby. Pacjent ten zmarł w remisji białaczki w przebiegu niewydolności wątroby/wielonarządowej 4 miesiące po transplantacji. Jeden pacjent żyje w ciągłej całkowitej remisji 7,5 roku po transplantacji. U pacjentów z pre-B ALL można obecnie stosować bispecyficzne przeciwciała monoklonalne – blinatumomab lub terapię CAR T w celu osiągnięcia maksymalnego efektu przeciwbiałaczkowego, natomiast nie było to jeszcze możliwe w trakcie opisywanego w pracy leczenia.

W ostatniej pracy Autor pokazuje wyniki leczenia pierwotnych niedoborów odporności przy pomocy przeszczepu haploidentycznego. W pracy porównano wyniki transplantacji od dawców haploidentycznych z wynikami przeszczepiania od dawców zgodnych w układzie HLA – rodzinnych lub niespokrewnionych. Wykazano, że wyniki transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych deplekcji limfocytów T u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności są porównywalne z przeszczepieniem od dawcy zgodnego w układzie HLA. Transplantacja haploidentyczna nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich toksyczności narządowych ani zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

W konkluzji Habilitanta transplantacje haploidentyczne stanowią ciągle niewielką część wszystkich transplantacji komórek krwiotwórczych wykonywanych u dzieci, ponieważ wymagają zaawansowanego zaplecza techniczno-laboratoryjnego i są relatywnie drogie. Dodatkowo wskazania często dotyczą chorób rzadkich. Z tych powodów duże doświadczenie Autora w przeprowadzaniu tych zabiegów w różnych wskazaniach klinicznych jest niezwykle cenne.

c. Poprawność formułowania problemów i hipotez

Hipotezy formułowane są przez Habilitanta w pracach poprawnie. W realnych sytuacjach klinicznych weryfikuje on wiedzę z immunologii podstawowej, kilkakrotnie odrzucając znane mechanizmy immunologiczne jako nie mające zastosowania w leczeniu konkretnych jednostek chorobowych (np. zaangażowanie KIR-niezdgodnych komórek NK w reakcji na neuroblastoma). To bardzo cenna wiedza. Proponując konkretne protokoły leczenia, Habilitant uzasadnia to dostępną wiedzą doświadczalną i praktyką kliniczną. Wnioski płynące z obserwacji pacjentów nie są przerysowane i na wyrost. To na pewno bardzo pomaga w krytycznej ocenie wyników i pozwala je właściwie wykorzystać.

d. Ocena metodologiczna pracy

Przedstawiony cykl prac to w istocie badania kliniczne, które z definicji podlegają ścisłym rygorom metodologicznym dobrej praktyki klinicznej. Zaprezentowane schematy terapeutyczne są nowoczesne i uzasadnione posiadaną wiedzą, doświadczeniem oraz stanem pacjentów.

II. Ocena dorobku

Sumaryczny IF Pana dr. Jacka Toporskiego wynosi **258,732** natomiast punktacja MNiSW – 2648,5 pkt. Poza cyklem 5 prac będących podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, dorobek naukowy obejmuje 44 prace oryginalne (40 opublikowanych po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych) w tym 37 oryginalnych pełnotekstowych prac w czasopismach z Impact Factor, 35 po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych. Jest autorem 4 opisów przypadków i 4 prac przeglądowych, w tym 1 rozdziału w podręczniku dla studentów. Całkowita liczba prac wynosi: 49. Jestem też autorem lub współautorem 107 prezentacji zjazdowych, po uzyskaniem stopnia doktora: konferencje międzynarodowe: 89; konferencje krajowe: 18. Według Web of Science Core Collection liczba cytowań wynosi: **856** (bez autocytowań: 835), a Index Hirscha wynosi **13**.

Zainteresowania naukowe habilitanta są związane od początku kariery z różnorodnymi aspektami transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci. Brał aktywny udział w organizacji oddziału transplantacji szpiku na Oddziale Immunoterapii Szpitala im. K. Dłuskiego we Wrocławiu. Jako pracownik naukowy Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej Akademii

Medycznej we Wrocławiu był w początkowym okresie współodpowiedzialny za organizację drugiego oddziału transplantacji szpiku u dzieci, który rozpoczął pracę w 1993 roku. Od roku 2004 pracuje aktywnie w akademickich ośrodkach transplantacji szpiku w Lund i w Karolinska. Zainteresowania naukowe Habilitanta można podzielić na:

- Transplantacje haploidentycznych komórek krwiotwórczych.
- Transplantacje allogenicznych komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrą białaczką, w szczególności z ostrą białaczką limfoblastyczną
- Powikłania potransplantacyjne
- Transplantacje autologicznych komórek krwiotwórczych
- Immunoterapia, terapia genowa i terapia komórkowa CAR-T – genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T

W odniesieniu do działalności dydaktycznej, Habilitant był aktywnym pracownikiem dydaktycznym w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prowadząc zajęcia ze studentami Wydziału Lekarskiego z przedmiotów: propedeutyka pediatrii, onkologia dziecięca, hematologia dziecięca. Działalność tę kontynuował także na Uniwersytecie Lund. Jest współautorem rozdziału „Cancer sjukdomar hos barn” (Choroby nowotworowe u dzieci) w: *Pediatrisk; eds. Christian Moëll; Stockholm: Liber, 2017; s. 404-423, ISBN 978-91-47-11296-8*. Zaangażował się też w program Lund Vietnam Childhood Cancer Program organizując konferencje i kursy Onkologii Dziecięcej w Wietnamie dla pediatrów i onkologów dziecięcych (główny organizator szkolenia w zakresie onkologii dziecięcej dla lekarzy ze szpitali z 15 prowincji). W 2016 roku koordynował tłumaczenie z języka angielskiego na język wietnamski podręcznika “Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children's Hospital and Research Center Oakland, 2nd Edition; eds Caroline Hastings, Joseph Torkildson, Anurag Agrawal; Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-0-470-67088-0. Od 2020 roku jest Profesorem Wizytującym na Oddziale Hematologii i Onkologii Dziecięcej Państwowego Uniwersytetu Medycznego w Erewaniu, Armenia. Doświadczenie i wiedza Habilitanta zaowocowały zaproszeniami na szereg konferencji międzynarodowych, na których prezentował swoje wyniki. Między innymi w Iranie, w Japonii, Hiszpanii, Armenii, a także w Polsce (gdy był już pracownikiem Uniwersytetu Lund).

W odniesieniu do działalności organizacyjnej i propagatorskiej był wielokrotnie wykładowcą w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki. Współtworzył materiały konferencyjne z Międzynarodowego Sympozjum „Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology”, Wrocław Medical University. Zaangażował się w zaprojektowanie oraz nadzór nad realizacją i wdrożenie systemu rejestracji online dzieci z chorobami nowotworowymi w 9 największych szpitalach w Wietnamie. W Szwecji był uczestnikiem panelu eksperckiego na temat „Bezpieczne ordynowanie i zarządzanie leczeniem farmakologicznym u dzieci” zakończonym powstaniem publikacji/rekomendacji: Maria Fagerström, Anna Hallman, Jacek Toporski. Säkrare ordination och läkemedelshantering till barn – bakgrundsdocumentation. Information från Läkemedelsverket, 2017;28(2):48–55 na zamówienie Swedish Drug Agency.

III. Wniosek końcowy

Wniosek habilitacyjny wraz z osiągnięciem naukowym ma układ typowy dla tzw. „nowego trybu habilitacji”. Biorąc pod uwagę zaprezentowane osiągnięcie naukowe oraz dorobek stwierdzam, że spełnia on merytoryczne i formalne wymogi stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego zgodnie z Ustawą Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 9 grudnia 2019 roku.

W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o nadanie stopnia doktora habilitowanego Panu doktorowi Jackowi Toporskiemu na podstawie osiągnięcia naukowego pt. „Transplantacja komórek krwiotwórczych od dawców rodzinnych częściowo zgodnych w układzie HLA u dzieci” oraz pozostałych osiągnięć naukowych, organizacyjnych i dydaktycznych Habilitanta.

Z poważaniem

KIEROWNIK

Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Piotr Trzonkowski
prof. dr hab. med. Piotr Trzonkowski