

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz osiągnięcia naukowego pt.

„Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych od dawców rodzinnych częściowo zgodnych w układzie HLA u dzieci ”

Pana dr n. med. Jacka Toporskiego z Oddziału Terapii Komórkowej i Allogenicznych Transplantacji Komórek Krwiotwórczych Szpitala Uniwersyteckiego Instytutu Karolinska w Sztokholmie, Szwecja.

1. Dane biograficzne i osiągnięcia zawodowe

Pan dr n. med. Jacek Toporski ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w 1986 roku i został zatrudniony jako asystent na Oddziale Immunoterapii i Transplantacji Szpiku w Szpital im. K. Dłuskiego we Wrocławiu oraz jako asystent w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda, Laboratorium Immunologii Klinicznej we Wrocławiu. W 1989 roku uzyskał dyplom specjalisty I^o w zakresie chorób wewnętrznych.

W 1991 roku rozpoczął studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu które zakończył obroną dysertacji pt. *„Opracowanie metody pobierania komórek progenitorowych układu krwiotwórczego z krwi obwodowej i szpiku kostnego do przeszczepiania autologicznego u dzieci”* w 1995 roku uzyskując stopień doktora nauk medycznych. W tym samym roku uzyskał dyplom specjalisty I^o w zakresie pediatrii. Do 2004 roku kontynuował prace najpierw jako asystent a następnie adiunkt w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu. W tym czasie uzyskał dyplom specjalisty II^o w zakresie pediatrii (1998 rok), w zakresie hematologii i onkologii dziecięcej (2003 rok) oraz w zakresie transplantologii klinicznej (2004 rok).

W 2004 podjął pracę jako starszy asystent na Oddziale Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund oraz jako asystent w Lund Strategic Research Center for Stem Cell Biology and Cell Therapy. Pracę w Research Center zakończył w 2007 roku kontynuując prace na oddziale Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego uzyskując stanowisko ordynatora Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund które pełnił do 2016 roku oraz Kierownika Kliniki Pediatrii uniwersytetu w LUND, które pełnił do 2019 roku. W 2019 roku został ponownie ordynatorem Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund pracując tam do 2020 roku. W październiku 2020 roku został ordynatorem Oddziału Terapii Komórkowej i Allogenicznych Transplantacji Komórek

Krwiotwórczych, (Center of Allogeneic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy - CAST), w szpitalu uniwersyteckim Instytutu Karolinska w Sztokholmie w Szwecji.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie: nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplinie: nauki medyczne, jest cykl powiązanych tematycznie 5 pełnotekstowych publikacji wspólnie zatytułowanych: **„Transplantacja komórek krwiotwórczych od dawców rodzinnych częściowo zgodnych w układzie HLA u dzieci”** opublikowanych w latach 2009 – 2020 o sumarycznym współczynniku oddziaływania **IF: 18,147 i punktacja MNiSW: 247** punktów z czego 2 prace powstały w 2020 roku. W 3 pracach dr Toporski jest pierwszym autorem w 2 jest ostatnim autorem, choć nie jest jednak w tych pracach autorem korespondencyjnym. Dwie publikacje powstały we współpracy z ośrodkiem transplantacji szpiku w Tybindze, Niemcy

Wszystkie prace łączy wspólny temat zastosowania transplantacji od dawców haploidentycznych w różnych schorzeniach nowotworowych i nienowotworowych u dzieci. Największą zaletą transplantacji haploidentycznych jest zapewnienie dawcy (którym może być rodzic) każdemu choremu dziecku. Przełamanie jednak ogromnej bariery immunologicznej jakie stanowi układ HLA stanowi ciągle ogromne wyzwanie. Może być to osiągnięte różnymi środkami. W przedstawionych do oceny prac podstawą transplantacji haploidentycznych były transplantacje komórek pobranych od dawcy w procesie selekcji immunomagnetycznej: albo wyłącznie macierzyste komórki krwiotwórcze wykazujące ekspresję antygenu CD34, albo komórki krwiotwórcze pozbawione limfocytów T (limfocytów wykazujących ekspresję antygenu CD3 lub receptorów $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$)) które oprócz komórek CD34 zawierały również inne rodzaje komórek w tym komórki NK.

Zainteresowanie dr Toporskiego transplantacjami haploidentycznymi rozpoczęło się już w 1998 roku. W tym czasie transplantacje haploidentyczne z deplecją limfocytów T u dzieci wykonywane były w pojedynczych ośrodkach w Europie, a Klinika Transplantacji Szpiku, Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu w której pracował kandydat była pierwszym ośrodkiem w Polsce i jednym z pierwszych w Europie rutynowo wykonującą ten rodzaj transplantacji. Doświadczenie zdobyte przez dr Toporskiego w tym zakresie było powodem jego rekrutacji do Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund w roku 2004, który jako pierwszy w Szwecji zaczął wykonywać od roku 2005 transplantacje haploidentyczne u dzieci.

Wdrożenie tej metody leczenia było początkowo finansowane z grantu KBN nr 4 PO5E 088 14 którego dr Toporski był autorem i głównym wykonawcą oraz ze środków Fundacji na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową. Transplantacje haploidentyczne były wówczas wykonywane wykorzystując modyfikacja składu komórkowego przeszczepu *in vitro* poprzez usunięcie komórek immunologicznie

kompetentnych inicjujących chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi i przeszczepianie albo izolowanych komórek macierzystych albo przeszczepianie przeszczepu pozbawionego limfocytów T wykazujących ekspresję antygenu CD3 lub receptorów $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$). Wyniki pracy dr Toporskiego znalazły swoje odzwierciedlenie w szeregu publikacji wchodzących w skład dorobku naukowego i zainicjowały one dalsze badania w tym zakresie. Transplantacja haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych *in vitro* immunomagnetycznej modyfikacji skutkującej usunięciem z przeszczepu alloreaktywnych limfocytów T u dzieci z białaczkami, nowotworami narządowymi lub chorobami nienowotworowymi jest przedmiotem osiągnięcia naukowego będącego podstawą do sformułowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Jackowi Toporskiemu

Pierwsza praca z przedstawionego do oceny dzieła dotyczy transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych u dzieci chorych na opornego na leczenie nerwiakia zarodkowego (*Toporski J, et al. High-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine with haploidentical stem cell transplantation and posttransplant immunotherapy in children with relapsed/refractory neuroblastoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Sep; 15(9): 1077-85*) W pracy tej autor podsumował wyników leczenia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym, u których zastosowano metylojodobezyloguanidynę znakowaną izotopem jodu I^{131} leku specyficznego dla tego nowotworu z następową wysokodawkowaną chemioterapią składającą się z Fludarabiny, Tiotepy i Melfalanu i deplecja limfocytów B. Przeszczepiano wyselekcjonowane komórki CD34⁺ wraz z tzw „accessory cells” – jak komórki NK, monocyty, makrofagi, które są istotne w procesie „przyjmowania” się przeszczepu i które zmniejszają ryzyko odrzucenia przeszczepu, co w przypadku transplantacji haploidentycznych stanowi istotny problem kliniczny. Materiał przeszczepowy pozbawiony był limfocytów T aby zmniejszyć ryzyko choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Ważnym i bardzo innowacyjnym elementem procedury zmniejszającym ryzyko powikłań około przeszczepowych było podanie komórek mezenchymalnych dawcy w dniu przeszczepu. Komórki te pobierano od dawcy 4 tygodnie przed transplantacją (aspiracja 50 ml szpiku kostnego) i następnie poddano hodowli w warunkach laboratoryjnych w celu zwiększenia ich liczby. Intencją podania komórek mezenchymalnych było ułatwienie wszczęcia oraz działanie immunomodulujące mające na celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. U czterech z pięciu pacjentów uzyskano trwałe przyjęcie przeszczepu. Nie odnotowano zgonów z powodu toksyczności podawanego leczenia. Dodatkowa próba indukcji efektu przeszczep przeciwko neuroblastomie polegała na podaniu tzw. infuzji limfocytów dawcy (DLI) we wczesnym okresie po transplantacji. Żaden z pacjentów nie rozwinął objawów ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi przed podaniem DLI. Podanie DLI skutkowało wywołaniem łagodnych objawów ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, które albo kontrolowano włączeniem krótkotrwałej immunosupresji albo wycofały się samoistnie bez leczenia. Trwałe wyleczenie uzyskano u dwóch z pięciu pacjentów, którzy pozostają w całkowitej remisji ponad 15 lat po zakończeniu

leczenia. Biorąc pod uwagę obiecujące wyniki praca ta była punktem wyjścia do dalszych badań i rekrutacji pacjentów z państw skandynawskich oraz zainicjowania współpracy międzynarodowej co zaowocowało prezentacją wyników leczenia większej grupy dzieci z opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w kolejnej publikacji, oznaczonej przez Kandydata jako publikacja nr 3: *Illhardt T*, Toporski J*, et all. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 May;24(5):1005-1012.* Publikacja ta podsumowuje wyniki 2 prospektywnych badań fazy 1 i 2. W jednym z nich oznaczonym NCT00790413 Kandydat pełnił funkcję głównego badacza. W pracy, w której kandydat ma taki sam wkład co pierwszy autor przedstawiono wyniki 26 dzieci. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, wystąpiła szybka, prawidłowa i stabilna odnowa hematologiczna. Jeden pacjent, który odrzucił przeszczep, otrzymał jako leczenie ratunkowe autologiczne komórki krwiotwórcze. Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD) w postaci wymagającej leczenia (aGVHD II^o – IV^o) stwierdzono u 11 pacjentów (aGVHD II^o – 8, aGVHD III^o – 3, aGVHD IV^o – 0) i wszyscy odpowiedzieli na włączone leczenie immunosupresyjne. U pozostałych 15 pacjentów albo nie stwierdzono objawów aGVHD albo były ograniczone one do stopnia I^o. Analizując wyniki nie znaleziono zależności między aGVHD i nawrotem/progresją choroby; również infuzja limfocytów dawcy nie poprawiło przeżycia. Brak związku między prawdopodobieństwem przeżycia wolnym od choroby/progresji choroby a DLI i/lub aGVHD poddała w wątpliwość rolę haploidentycznych limfocytów T w mediowaniu efektu przeszczep przeciwko neuroblastoma. U 20 z 26 pacjentów obserwowano nawrót lub progresję choroby, u większości z nich w ciągu pierwszych 12 miesięcy od przeszczepienia. Nie udało się również wykazać, aby komórki NK odgrywały jakkolwiek rolę w działaniu przeciwnowotworowym mimo istnienia niezgodności między biorcą i dawcą w zakresie tzw. Killer Cell Immunoglobulin Like Receptor. Jednak biorąc pod uwagę, że do badania kwalifikowano dzieci bardzo zaawansowaną chorobą nowotworową, z 2 lub kolejnym nawrotem choroby ze wznową choroby po wcześniejszej megachemioterapii z autologicznym przeszczepieniem szpiku, albo chorych pierwotnie opornych, to 5 letnie przeżycie wolne od zdarzeń (przy medianie obserwacji 8,1 lat) wynoszące 19 % jest wynikiem lepszym niż wcześniej publikowane dane. Podsumowując w pracy wykazano, że transplantacja haploidentycznych komórek krwiotwórczych jest realną opcją leczenia, pozwalającą na uzyskanie u części chorych długotrwałych remisji oraz może umożliwić opracowanie dalszych strategii terapeutycznych po transplantacji w oparciu o układ odpornościowy dawcy lub nowe formy immunoterapii.

Rola transplantacji haploidentycznych jest również głównym tematem kolejnej publikacji (*Toporski J, et all. The combination of clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide shows limited efficacy as a bridge to transplant for children with refractory acute leukemia: results of a monitored prospective study. Pediatr Hematol Oncol. 2020 Nov 5:1-11.*) zgłoszonej przez kandydata jako osiągnięcie habilitacyjne. Praca przedstawia wyniki prospektywnego projektu badawczego „Przeszczepianie

haploidentycznych komórek krwiotwórczych u dzieci z oporną na leczenie ostrą białaczką” w którym Kandydat pełnił funkcję głównego badacza (badanie NCT01025778 EudraCT numer: 2009-012437-30.) Celem pracy było zbadania czy zastosowanie chemioterapii opartej na klofarabinie pozwala na uzyskanie odpowiedzi umożliwiającej wykonanie haploidentycznej transplantacji komórek układu krwiotwórczego z deplecją limfocytów T u chorych na oporna ostre białaczki. Do badania włączono siedmioro dzieci z aktywną chorobą: 5 z ostrą białaczką limfoblastyczna (ALL) i 2 z ostrą białaczką szpikową. Dwoje dzieci (oboje z ALL) odpowiedziało na chemioterapie z klofarabiną i zostało poddanych transplantacji. Pięcioro dzieci nie odpowiedziało na leczenie: jedno zmarło w progresji po pierwszym kursie; dwoje otrzymało chemioterapię poza protokołem i zostały przeszczepione; a dwoje zmarło z powodu progresji białaczki. U dzieci poddanych transplantacji nie zaobserwowano aGVHD > stopnia I. Jedno dziecko żyje 7,5 roku od podania klofarabiny. Drugie dziecko zmarło w całkowitej remisji po 7 miesiącach od rozpoczęcia leczenia z powodu piorunującego adenowirusowego zapalenia wątroby. W podsumowaniu Kandydat sugeruje, że chemioterapia oparta na klofarabinie może indukować odpowiedź u niektórych pacjentów z oporną na leczenie ostrą białaczką co może pozwalać na konsolidację za pomocą transplantacji haploidentycznych.

Pozostałe dwie prace zgłoszone jako osiągnięcie habilitacyjne dotyczy roli transplantacji haploidentycznych w leczeniu ciężkich zagrażających życiu chorób nienowotworowych. Pierwsza z nich (*Toporski J, et al. The combination of clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide shows limited efficacy as a bridge to transplant for children with refractory acute leukemia: results of a monitored prospective study. Pediatr Hematol Oncol. 2020 Nov 5:1-11*) to opis 2 przypadków chorych na bardzo rzadką letalną autosomalną recesywną postać osteopetrozy. W pracy tej dr Toporski jest ostatnim autorem pełniąc funkcje kierownika kliniki, w której dokonano opisywane transplantacje. U jednego pacjenta transplantację wykonano w 3 tygodnie od postawienia rozpoznania, drugiego później, ponieważ długo nieskutecznie poszukiwano dawcy niespokrewnionego. Nie obserwowano żadnych powikłań około-przeszczepowych, uzyskano stabilną i trwałą hematopoezę i normalizację funkcji osteoklastów. 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. Kandydat w pracy wskazuje, że transplantacja haploidentycznych komórek poddanych T deplecji jest dobrą alternatywą dla dzieci chorujących na osteopetrozę nieposiadających dawcy zgodnego w układzie HLA. Druga praca (*Holzer U,, Toporski J. Matched versus Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment Options for Primary Immunodeficiencies in Children. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Sep 20: S1083-8791(20)30576-0*) omawia rolę transplantacji komórek układu krwiotwórczego w tym transplantacji haploidentycznych u chorych dzieci na pierwotne zaburzenia odporności. W pracy porównano wyniki transplantacji przeprowadzonych w latach 2000-2020 w dwóch ośrodkach (Tybinga

Niemcy i Lund w Szwecji) od dawców haploidentycznych z wynikami przeszczepiania od dawców zgodnych w układzie HLA – rodzinnych lub niespokrewnionych. Wykazano, że wyniki transplantacji haploidentycznych komórek krwiotwórczych poddanych deplecji 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. Problemem było jednak odrzucenie przeszczepu, bowiem u 3 z 19 pacjentów nie obserwowano odnowy hematologicznej i dodatkowo 4 pacjentów stwierdzono odrzucenie przeszczepu. U sześciu z tych pacjentów uzyskano stabilną i trwałą odnowę hematologiczną po re-transplantacji co wskazuje to, że w przypadku odrzucenia przeszczepu zawsze należy podjąć próbę wykonania drugiego zabiegu. Ponadto wykazano, że 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby jest podobne w przypadku przeszczepiania od dawcy haploidentycznego i zgodnego niespokrewnionego. Jest to ważna obserwacja, która uzasadnia wybór dawcy haploidentycznego bez poszukiwania dawcy niespokrewnionego, jeśli są wskazania do wykonania nagłej transplantacji.

Podsumowując do największych zalet naukowych przedstawionego do oceny dzieła naukowego jest przede wszystkim bardzo rzetelna i obiektywna ocena roli transplantacji haploidentycznych w leczeniu różnych schorzeń nowotworowych i nienowotworowych u dzieci zarówno pod względem skuteczności jak i powikłań okołotransplantacyjnych w szczególności infekcji wirusowych. Na szczególne podkreślenie zasługują dwie prace dotyczące zastosowania transplantacji haploidentycznych opartych na bardzo ciekawym protokole transplantacyjnym z zastosowaniem infuzji limfocytów dawcy i komórek mezenchymalnych dawcy w leczeniu opornych postaci nerwiaka zarodkowego. Wprawdzie wyniki tych transplantacji prawdopodobnie nie spełniły do końca oczekiwań Kandydata i z nim współpracujących autorów- jednak należy podkreślić, że 20% prawdopodobieństwo wyleczenia opornych postaci nerwiaka zarodkowego jest dużym osiągnięciem w terapii tej bardzo źle rokującej choroby. Istotnym wkładem Kandydata jest również wykazanie znaczącej roli transplantacji haploidentycznych w leczeniu dzieci z ciężkimi nienowotworowymi chorobami, u których nie ma możliwości znalezienia w pełni zgodnego dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego. W szczególności rola transplantacji haploidentycznej jest nie do przecenienia w sytuacji, kiedy nie powinno się czekać z interwencją terapeutyczną tak jak Kandydat wykazał to w przypadku leczenia autosomalnej recesywnej postaci osteopetrozy - choroba letalnej, szybko postępującej, powodującej szereg zmian wielonarządowych – zaburzeń kostnienia, głuchoty, ślepoty, niewydolności szpiku, ze wszystkimi tego konsekwencjami.

3. Ocena aktywności naukowej

Analiza bibliometryczna wykonana przez Dział Informacji Naukowej i Bibliografii Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 11.08.2021

wskazała, że dr Jacek Toporski oprócz 5 prac będących postawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest autorem 44 prac oryginalnych w tym 37 prac oryginalnych pełnotekstowych w czasopiśmie z IF, 4 opisów przypadków i 4 prac przeglądowych w tym 1 rozdziału w podręczniku dla studentów. Uzupełnieniem dorobku po uzyskaniu doktoratu jest autorstwo lub współautorstwo **107** prezentacji zjazdowych: na konferencjach międzynarodowych **89**; na konferencje krajowych (polskich): **18**.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania publikacji tzw. „impact factor” (IF) wynosi **258,732** natomiast punktacja KBN / MNiSW wszystkich prac ma wartość – **2648,5** pkt.

Liczba cytowań z dnia 11.02.2021 wg Web of Science wynosi: **856**, (835 z wyłączeniem autocytowań).

Indeks Hirscha wg Web of Science wynosi **13**.

Pozostała działalność naukowa dr Jacka Toporskiego koncentruje się na 3 zagadnieniach

1. Powikłania okołotransplantacyjne w szczególności powikłania po transplantacjach haploidentycznych
2. Transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych u chorych na ostre białaczki w szczególności ostrą białaczkę limfoblastyczną
3. Terapia autologicznymi komórkami pod postacią transplantacji autologicznymi niezmodyfikowanymi komórkami układu krwiotwórczego i zmodyfikowanymi autologicznymi limfocytami T tzw. komórkami CAR-T

Pierwsze zagadnienie wiąże się ściśle przedstawionym dziełem – dotyczy bowiem innych zagadnień w tym powikłań związanych z wykonywaniem transplantacji komórek układu krwiotwórczego w tym haploidentycznych. W pracach dokumentujących działalność naukową w tym obszarze dr Toporski nie był pierwszym autorem lub autorem korespondencyjnym. Jego udział polegał na wdrożeniu programu (Wrocław, Lund), nadzór kliniczny nad jego realizacją, oraz udział w wielośrodkowych badaniach klinicznych. Z listy 34 prac zgłoszonych przez autora na podkreślenie zasługują prace dotyczące reaktywacji wirusa BK wywołującego krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Był to wówczas stosunkowo istotny problem kliniczny bez ustalonych rekomendacji co do leczenia. Pierwsza praca (*Gorczyńska E, Toporski J, et all.: Incidence, clinical outcome, and*

management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2005 Vol.11 no.10; s.797-804.) dotyczy częstości występowania i rekomendacji dotyczących leczenia zapalenia krwotocznego pęcherza wywołanego reaktywacją wirusa BK. Druga (Cesaro S, Toporski J, et all. *Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. Clin. Infect. Dis. 2009 Vol.49 no.2; s.233-240*) przedstawia retrospektywna analiza kliniczną dużej grupy dzieci z reaktywacją wirusa BK z europejskich ośrodków transplantacyjnych. Wreszcie trzecia opisuje niską częstości występowania zapalenia krwotocznego pęcherza u dzieci poddanych transplantacjom haploidentycznym z deplecją ex vivo komórek T (Jepsen C,, Toporski J, et all. *Low incidence of hemorrhagic cystitis following ex vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic cell transplantation in children. Bone Marrow Transplant. 2020 Jan;55(1):207-214*) Drugim ważnym tematem w tym obszarze to badania dotyczące choroby wenookluzyjnej wątroby (VOD) w tym dotyczące zastosowania Defibrotynu w profilaktyce i leczeniu VOD u dzieci po transplantacji allogenicznej opublikowane w prestiżowym czasopiśmie Lancet (Corbacioglu S,, Toporski J, et all. *Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2012 Apr 7;379(9823):1301-9*). W kolejnej (Corbacioglu S,, Toporski J, et all. *Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018 Feb;53(2):138-145.*) zaprezentowano nowe kryteria rozpoznawania VOD które pozwalają na wczesne rozpoznanie i odpowiednio szybkie rozpoczęcie leczenia VOD. Trzy prace dotyczą ważnego powikłania potransplantacyjnego jelitowej postaci ostrej choroby przeciw gospodarzowi. To powikłanie często jest diagnozowane wyłącznie na podstawie objawów klinicznych bez uwzględnienia badania histopatologicznego. Pierwsza (Mårtensson T,, Toporski J, et all. *Choice of Endoscopic Procedure in Children with Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 May;66(5):744-750*) i druga praca (Mårtensson T,, Toporski J, et all: *Clinical relevance of endoscopy with histopathological assessment in children with suspected gastrointestinal graft-versus-host disease. Clin Transplant. 2020 Jul;34(7): e13867*) poruszają znaczenie badania endoskopowego i histopatologicznego w precyzyjnej diagnostyce i wyborze właściwego leczenia tego powikłania. Wreszcie trzecia (Mårtensson T,, Toporski J,et all: *Diagnostic disagreement between clinical standard histopathological- and retrospective assessment of histopathology-based gastrointestinal graft-versus-host disease in children. Pediatr Transplant. 2020 Dec;24(8): e13824*) dowodzi rozbieżności między rozpoznaniem klinicznymi a histopatologicznymi jelitowej postaci aGVHD.

Zainteresowania Kandydata ostrymi białaczkami w szczególności ostrą białaczką limfoblastyczną dowodzi kilka ważnych publikacji. Pierwsza to wpływ haplotypów KIR na wyniki transplantacji haploidentycznych u dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną (*Oevermann L,, Toporski J, et all. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. Blood. 2014 Oct 23;124(17):2744-7*) Kolejna praca dotyczy transplantacji dzieci chorych na ALL od dawcy niezgodnego w układzie HLA. (*Dalle JH,, S, Toporski J, et all: Allogeneic Stem Cell Transplantation from HLA-Mismatched Donors for Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to the 2003 BFM and 2007 International BFM Studies: Impact of Disease Risk on Outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Sep;24(9):1848-1855*) W pracy wykazano, że taka transplantacja jest możliwa i jej toksyczność jest akceptowalna. Współczynnik przeżycia jest lepszy dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wznowy w porównaniu do pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka wznowy. Podobnie lepsze wyniki transplantacji osiąga się przeszczepiając pacjentów w pierwszej całkowitej remisji. Wykazano również, że transplantacja od dawcy zgodnego w HLA daje lepsze wyniki niż transplantacja od dawcy niezgodnego. Główną przyczyną niepowodzeń nie były toksyczności okołotransplantacyjne tylko kolejny nawrót choroby co pozwala wyciągać wniosek, że osiągnięcie skutecznej kontroli choroby przed transplantacją jest niezwykle istotna z punktu widzenia ryzyka nawrotu białaczki po transplantacji. W kolejnej pracy (*Balduzzi A, Toporski J, ...et all. Transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia from a matched donor versus an HLA-identical sibling: is the outcome comparable? Results from the International BFM ALL SCT 2007 study. Biol.Blood Marrow Transplant. 2019 Vol.25 no.11; s.2197-2210*) porównano wyniki transplantacji od dawców zgodnych rodzinnych (HLA ID SIB) i zgodnych niespokrewnionych (MUD) u dzieci chorych na ALL. U pacjentów przeszczepianych od dawcy zgodnego rodzinnego częściej występowała przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) a ostra GVHD występowała częściej, jeśli przeszczepem była krew obwodowa. Ciężka postać ostrej i przelęklej GVHD prowadziła do zwiększonej śmiertelności nie związanej z białaczką. W pracy (*Qayed M,, Toporski J,et all. A validated pediatric disease risk index for allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2021 Feb 18;137(7):983-993*) zaproponowano indeks ryzyka choroby (DRI – disease risk index) dla dzieci poddanych transplantacji z powodu ALL lub AML. Wykazano, że wiek i poziom choroby resztkowej (MRD) w chwili transplantacji w a przypadku AML również cytogenetyka komórek białaczkowych, były najsilniejszymi czynnikami prognostycznymi determinującymi całkowite przeżycie i przeżycie wolnego od choroby. Wstępna, przedprzeszczepowa stratyfikacja pacjentów do grup wysokiego, średniego lub wysokiego ryzyka niepowodzenia transplantacji pozwala na indywidualizację kondycjonowania (chemioterapia, radioterapia) i profilaktyki GvHD oraz ewentualne planowanie interwencji po zabiegu (np. Blinatumomab, skrócenie immunosupresji, podanie DLI). Wreszcie bardzo istotnym niedawno opublikowanym doniesieniem (*Peters C,, Toporski J,et all. Total Body*

Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. J Clin Oncol. 2021 Feb 1;39(4):295-307 jest wynikiem randomizowanego badania, w którym wykazano, że całkowite napromieniowanie ciała (TBI) w połączeniu z etopozydem jako kondycjonowanie przed transplantacją daje lepsze wyniki z poprzez (lepszy współczynnik przeżycia i mniejsze ryzyko nawrotu białaczki) w porównaniu do kondycjonowania opartego wyłącznie o cytostatyki. Praca rekomenduje stosowanie TBI + etopozyd w kondycjonowaniu dzieci powyżej 4 roku życia.

Trzeci obszar zainteresowań badawczych Kandydata dotyczy zastosowania niezmodyfikowanych autologicznych komórek układu krwiotwórczego oraz zmodyfikowanych genetycznie komórek za pomocą terapii genowej w szczególności autologicznych limfocytów T czyli komórek CAR-T. Pierwsze prace z dorobku naukowego Kandydata (w sumie 12 prac) opublikowane w latach 1996-2005 dotyczą właśnie wyników leczenia u dzieci chłoniaków nieziarniczych, ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej i nowotworów litych za pomocą chemioterapii wyskodawkowej z autologiczną transplantacją niezmodyfikowanych komórek układu krwiotwórczego. W ostatnich latach zainteresowanie autologicznymi komórkami wzrosło za sprawą możliwości zastosowania terapii genowej, immunoterapii czy komórek CAR-T w leczeniu schorzeń nowotworowych. W zakresie immunoterapii wartą uwagi jest publikacja (*Georger B, Toporski J, ...et all. Pembrolizumab in pediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2020 Jan; 21 (1):121-133*) wyników wieloośrodkowego, międzynarodowego badania dotyczącego zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych pembrolizumabu u dzieci z opornymi/zaawansowanymi czerniakiem złośliwym, chłoniakami lub nowotworami narządowymi wykazującymi ekspresję PDL1. W pracy wykazano, że tylko niewielki odsetek dziecięcych nowotworów narządowych wykazuje ekspresję PDL1. Po drugie nowotwory narządowe nawet z ekspresją PDL1 słabo odpowiadały na leczenie anty-PDL1. Dobrą odpowiedź uzyskano u dzieci z chłoniakiem Hodgkina nawet ze skąpą ekspresją PDL1. Kandydat swoje zainteresowania badawcze w tym obszarze będzie mógł rozwijać w Szpitalu Karolinska w Sztokholmie jako osoba odpowiedzialna za transplantacje u dzieci, wdrożenie programu transplantacji haploidentycznych oraz badania kliniczne nad wykorzystaniem terapii komórkowych – CAR-T cells - u dzieci.

Podsumowując dorobek naukowy Kandydata chciałbym podkreślić, że jego badania w istotny sposób poszerzają naszą wiedzę na temat sposobu przeprowadzania oraz roli transplantacji haploidentycznych w leczeniu szeregu schorzeń nowotworowych i nienowotworowych u dzieci. Kandydat współtworzył program transplantacji haploidentycznych we Wrocławiu i w Lund

wykorzystując pozytywną i negatywną selekcję materiału przeszczepowego która stanowiło platformę do zastosowania tej formy leczenia w różnych chorobach dzieci. Przedstawione do oceny dzieło stanowi kwintesencję całego dorobku naukowego i ogromnego doświadczenia klinicznego dotyczącego transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci. W szczególności godne podkreślenia są badania dotyczące wykorzystania transplantacji haploidentycznych z towarzyszącą immunoterapią w postaci infuzji limfocytów dawcy i komórek mezenchymalnych w leczeniu opornych postaci nerwiaka zarodkowego. Kandydat swobodnie korzysta z szerokiego warsztatu badawczego dotyczącego terapii komórkowej. Kandydat prowadził swoje badania jako główny badacz w ramach niekomercyjnych akademickich wielośrodkowych badań pozyskując finansowanie z grantów naukowych. Zgłoszone do oceny dzieło uzupełnia listę ważnych publikacji naukowych, w których Kandydat jest współautorem, niektóre z nich – np. dotyczące diagnostyki i leczenia VOD czy współczesnej strategii leczenia chorych dzieci na anemię sierpowatokrwinkową mają charakter prac kluczowych określających wytyczne i zalecenia postępowania. Prace kandydata dotyczące diagnostyki i leczenia VOD były nagrodzone nagrodą zespołową Van Bekkum Award w 2010 roku przyznaną przez Europejskie Towarzystwo Przeszczepienia Krwi i Szpiku.

4. Ocena działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej

Dr Jacek Toporski podczas swojego zatrudnienia w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prowadził ćwiczenia kliniczne ze studentami Wydziału Lekarskiego z przedmiotów: propedeutyka pediatrii, onkologia dziecięca, hematologia dziecięca. Od mianowania na stanowisko adiunkta również wykłady i seminaria kliniczne. Od roku 1998 do 2003 był wykładowcą Dolnośląskiego (później Wrocławskiego) Festiwalu Nauki. W 2004 aktywnie uczestniczył w organizacji Międzynarodowego Sympozjum *Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology*, oraz brał udział w redakcji materiałów naukowych z tej konferencji.

Po rozpoczęciu pracy w Lund Kandydat od samego początku rozpoczął prowadzenie ćwiczeń dla studentów Fakultetu Medycznego (termin 11) Uniwersytetu w Lund studentami w Oddziale Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego. Zajęcia te prowadził do 2006 roku. W latach 2008 – 2016 aktywnie uczestniczył jako konsultant w projekcie *Lund Vietnam Childhood Cancer Program*, projektu w całości finansowany przez IKEA Foundation/Social Initiative. Działalność Kandydata w ramach projektu obejmowała organizację m.in. 8 Krajowych Konferencji Onkologii Dziecięcej w Hanoi i Ho Chi Minh City, organizacja i wykłady w dla pediatrów i onkologów dziecięcych kursów onkologii dziecięcej w Hanoi, Ho Chi Minh City i Hue oraz lekarzy ze szpitali z 15 prowincji Wietnamu, zaprojektowanie oraz nadzór nad realizacją i wdrożeniu systemu rejestracji online dzieci z chorobami nowotworowymi w 9

największych szpitalach w Hanoi, Ho Chi Minh City, Hue i Da Nang i w 2016 koordynacja tłumaczenia 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.* W 2015 roku Kandydat na zaproszenie Japan Society for the Promotion of Science (Professor Matsushita) przedstawił serie wykładów dotyczących roli transplatacji komórek krwiotwórczych u dzieci w Japonii w następujących ośrodkach Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine, Tokyo; Uniwersytet Medyczny w Akita; Uniwersytet Medyczny Wakayama, Uniwersytet Medyczny w Kobe, połączonych z dwoma prezentacjami na “The 37th Annual Meeting of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation”, Kobe, Japan. Kandydat był wielokrotnie zapraszany jako honorowy wykładowca na konferencje naukowe: w 2014 na „8th Congress of Iranian Pediatric Hematology and Oncology Society, Bandar Abbas do Iranu, w 2016 na konferencje GETH – Reunion de Grupo Español de Trasplantes Hematopoyéticos y Terapia Celular, Malaga do Hiszpanii, w 2017 do Polski na zaproszenie Komisji Przyrodniczo-Medycznej Polskiej Akademii Umiejętności w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda we Wrocławiu z wykładem pt. „Przeszczepianie haploidentycznych komórek krwiotwórczych – czyli każdy pacjent ma dawcę”, dwukrotnie do Armenii w roku 2017 i 2018 na zaproszenie Państwowego Uniwersytetu Medycznego w Erewaniu, Armenia z cyklem wykładów z zakresu hematologii/onkologii dziecięcej oraz transplantacji szpiku i w 2019 ponownie do Iranu na „International Congress of Supportive Care of Patients with Childhood Cancer. Kandydat jest również współautorem rozdziału „Cancer sjukdomar hos barn” w podręcznika dla studentów (Choroby nowotworowe u dzieci) w: *Pediatrisk; eds. Christian Moëll; Stockholm: Liber, 2017; s. 404-423, ISBN 978-91-47-11296-8*) oraz rekomendacji dotyczących farmakoterapii u dzieci (*Säkrare ordination och läkemedelshantering till barn – bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket, 2017;28(2):48–55*).

5. Ocenia działalności organizacyjnej

Dr Toporski brał aktywny udział w organizacji pierwszego we Wrocławiu oddziału transplantacji szpiku kostnego, Oddział Immunoterapii Szpitala im. K. Dłuskiego we Wrocławiu, był współodpowiedzialny za organizację drugiego w Polsce dziecięcego oddziału transplantacji szpiku kostnego w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii we Wrocławiu. Następnie pełnił funkcję jednego z dwóch lekarzy odpowiedzialnych z program transplantacji szpiku w tej Klinice oraz jednego z trzech zastępców Kierownika Kliniki Transplantacji Szpiku Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Po przeniesieniu się do Lund dr Toporski został Dyrektorem Dziecięcego Programu Transplantacji Szpiku (Pediatric Transplantation Program Director) na Oddziale Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund oraz kierownikiem 15 łóżkowego Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala

Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, pełniąc bezpośredni nadzór merytoryczny i organizacyjny nad 15 lekarzami oraz całościowy nadzór ekonomiczny nad działalnością Oddziału. W następnych latach dr Toporski awansował na Kierownik Kliniki Pediatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Lund (75 łóżek pediatrycznych na 4 oddziałach szpitalnych, około 100 lekarzy, łącznie ok 650 osób personelu medycznego, oddziały: Oddział Onkologii Hematologii, Immunologii i Nefrologii Dziecięcej, Oddział Gastrologii i Endokrynologii Dziecięcej, Oddział Neurologii, Pulmonologii, Alergologii i Chorób Metabolicznych, Oddział Chorób Zakaźnych i Pediatrii Ogólnej), 2 SOR-y pediatryczne (Pediatric Emergency w Lund i Malmö), zespół poradni specjalistycznych w Malmö i Lund

Dr Toporski pełnił funkcję głównego badacza lub kierownika projektu w szeregu badaniach niekomercyjnych i komercyjnych. Spośród badań niekomercyjnych należy wymienić: "Transplantation of hematopoietic cells from partially matched family donors in children". Grant Komitetu Badań Naukowych 1998– 2000, 4 PO5E 088 14, kierownik projektu (afiliacja: Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM we Wrocławiu), Multicentre therapy study ALL SCT BFM international. Allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia International Therapy Protocol. 2007 – 2016, clinicaltrials.gov nr: NCT01423500, obecnie, kierownik projektu w Lund (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja), Clofarabine based remission induction followed by haploidentical stem cell transplantation in children with refractory hematological malignancies, 2009 – 2012, NCT01025778, kierownik projektu (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja), High-dose MIBG With Subsequent Transplantation of Haploidentical Stem Cells in Children with Therapy Resistant Neuroblastoma, 2008 – planowane zamknięcie projektu 2022, clinicaltrials.gov nr: NCT00790413, kierownik projektu (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja), VOD-DF Study Prospective Study of the Incidence and Outcome of Venooclusive Disease (VOD) with the Prophylactic Use of Defibrotide (DF, Gentium, Italy) in Pediatric Stem Cell Transplantation, 2006 – 2011, clinicaltrials.gov nr: NCT00272948, wykonawca (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja), Multicentre Therapy Study ALL SCTped 2012 FORUM Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia International Therapy Protocol, 2013 – obecnie, clinicaltrials.gov nr: NCT01949129, krajowy koordynator badania w Szwecji, (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja), A Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous (IV) and Powder for Oral Suspension Formulations of Posaconazole (POS) in Immunocompromised Pediatric Subjects with Neutropenia, Multicenter study. 2015 – 2018. clinicaltrials.gov nr: NCT02452034, kierownik projektu w Lund (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja). Do najważniejszych badań komercyjnych należą: A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive

advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051), Multicenter study, 2015 – obecnie, clinicaltrials.gov nr: NCT02332668, kierownik projektu w Lund, (afiliacja: Klinika Onkologii Dziecięcej, Szpital Uniwersytecki, Lund, Szwecja) oraz badania z użyciem terapii CAR-T: Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients (CASSIOPEIA), Multicenter study. 2021 – obecnie, clinicaltrials.gov nr: NCT03876769, w trakcie rejestracji w Swedish Drug Agency, kierownik krajowy badania w Karolinska (afiliacja: Oddział Transplantacji Allogenicznych i Terapii Komórkowych, CAST, Karolinska, Sztokholm, Szwecja), Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4). Multicenter study, 2021 – obecnie, clinicaltrials.gov nr: NCT02625480, w trakcie rejestracji w Swedish Drug Agency, kierownik krajowy badania w Karolinska (afiliacja: Oddział Transplantacji Allogenicznych i Terapii Komórkowych, CAST, Karolinska, Sztokholm, Szwecja)

Dr Toporski jest aktywnym członkiem EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation w tym członkiem grupy roboczej EBMT Pediatric Disease Working Party, jest członkiem SIOP – Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique/International Society of Pediatric Oncology i SFH – Svensk Förening för Hematologi (Szwedzkie Towarzystwo Hematologiczne). Pełni funkcję recenzenta 6 czasopism o międzynarodowym zasięgu: Cancer Letters (IF2019: 7.320), Journal of Clinical Immunology (IF2019: 6.780), International Journal of Environmental Research and Public Health (IF2019: 2.849), Immunological Investigations (IF2020: 2.560), Pediatric Transplantation (IF2019: 1.425) i European Journal of Hematology (IF2019: 0.941). Kandydat czterokrotnie brał udział w komisjach egzaminacyjnych przewodów doktorskich (1 x w Kopenhadze, 3 x w Sztokholmie) jest aktywnym inspektorem JACIE – The Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT – organizacji akredytującej ośrodki transplantacji komórek krwiotwórczych i terapii komórkowych w Europie. Dr Toporski pełni funkcję członka komisji Barncancerfonden (The Swedish Childhood Cancer Fund) przyznającej środki na kliniczne badania naukowe i badania psychospołeczne (Vård och psykosocial forskning – VoPF).

Kandydat odbył szereg staży zagranicznych w prestiżowych ośrodkach naukowych i akademickich: w 1991/1992 – Sankt Anna Childrens’ Hospital, Oddział Transplantacji Szpiku, Wiedeń, Austria, w 2002 – City of Hope, Oddział Transplantacji Szpiku, Duarte, Kalifornia, USA, w 2010 – Rigshospitalet, Oddział Transplantacji Szpiku, Kopenhaga, Dania, w 2019 – Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w 2020 – Rikshospitalet, Oddział Onkologii Dziecięcej i Transplantacji Szpiku, Oslo, Norwegia, w 2020 – Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology of Ministry of

Healthcare of the Russian Federation, Moskwa, Federacja Rosyjska, w 2020 – Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Oddział Transplantacji Szpiku, Tybinga, Niemcy

Za swoją działalność organizacyjną dr Toporski był nagradzany w Polsce (w 2002 nagroda JM Rektora Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich za osiągnięcia organizacyjne), w Szwecji - w 2014 otrzymał Öresunds Award – Nagroda „Cieśniny Öre” – nagrodę zespołową dla Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund i Oddziału Onkologii Dziecięcej Królewskiego Szpitala Uniwersyteckiego w Kopenhadze za modelową regionalną współpracę transgraniczną przyznawaną przez zarząd regionu administracyjnego Skania (Skåne län) w Szwecji i Regionu Stołecznego (Hovedstaden) w Danii oraz w Wietnamie w 2015 roku otrzymał medal "For People's Health" przyznany przez Ministra Zdrowia Republiki Wietnamu za propagowanie i wkład w rozwój onkologii i hematologii dziecięcej w Wietnamie.

6. Wniosek końcowy

Po szczegółowym przeanalizowaniu osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego dr Jacka Toporskiego stwierdzam, że jest on wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Badania prowadzone przez kandydata poszerzają w istotny sposób naszą wiedzę dotyczącą transplantacji komórek układu krwiotwórczego oraz terapii komórkowych u dzieci. We wszystkich pracach zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe rola kandydata w ich przeprowadzaniu jest wiodąca co dowodzi zdolności do projektowania, realizacji i interpretacji badań naukowych. Wprawdzie w większości innych pełnotekstowych publikacji Kandydat nie jest pierwszym autorem to w żaden sposób nie umniejsza to znaczenia jego dorobku naukowego i dowodzi ogromnych zdolności do współpracy z innymi badaczami. Dlatego z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie dr Jacka Toporskiego do dalszych etapów postępowania.

Gdańsk 11.02.2022

