



VIDI:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
FACULTAS MEDICINAE
KATEDRA I ZAKŁAD NAUKI MEDYCZNEJ
Przedmiot: ...
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński
KATEDRA I ZAKŁAD IMMUNOLOGII KLINICZNEJ
UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

ul. Chodźki 4a

Tel. (0-81) 448 64 20

20-093 Lublin

fax (0-81) 448 64 21

e-mail: jacek.rolinski@gmail.com

Lublin dn. 30.01.2022r.

Ocena

osiągnięcia naukowego pt. „Transplantacja komórek krwiotwórczych od dawców rodzinnych częściowo zgodnych w układzie HLA u dzieci” oraz dorobku naukowego dr Jacka Toporskiego ordynatora Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund oraz ordynatora Oddziału Terapii Komórkowej i Allogenicznych Transplantacji Komórek Krwiotwórczych Karolinska University Hospital w Sztokholmie

Ocena sylwetki naukowej Habilitanta

Dr med. Jacek Toporski ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, uzyskując dyplom lekarza medycyny w 1986 roku i rozpoczął prace w Oddziale Immunoterapii i Transplantacji Szpiku, Szpitala im. K. Dłuskiego we Wrocławiu. Równoległe do roku 1991, był zatrudniony w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda we Wrocławiu (Laboratorium Immunologii Klinicznej). W roku 1991 rozpoczął studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Po obronie doktoratu pt: „Opracowanie metody pobierania komórek progenitorowych układu krwiotwórczego z krwi obwodowej i szpiku kostnego do przeszczepiania autologicznego u dzieci” w 1995 roku, kontynuował prace początkowo jak asystent a następnie adiunkt w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Praca doktorska została wyróżniona nagrodą przyznaną przez Polską Fundację Upowszechniania Nauki Towarzystwa Popierania i Krzewienia Nauk. Po ukończeniu stażu lekarskiego rozpoczął specjalizację w zakresie chorób wewnętrznych I st. którą ukończył w 1989 roku. W 1995 roku uzyskał dyplom specjalisty I st. w zakresie pediatrii, a w 1998 roku dyplom specjalisty II st. w zakresie pediatrii. W 2003 roku uzyskał dyplom specjalisty w zakresie hematologii i onkologii

dziecięcej a w roku 2004 dyplom specjalisty w zakresie transplantologii klinicznej. W 2010 roku uzyskał uznanie dyplomu lekarza i specjalizacji w zakresie onkologii dziecięcej w Danii, a 2013 roku uzyskał dyplom specjalizacji w zakresie onkologii dziecięcej w Szwecji.

Kandydat od początku swojej kariery zawodowej i naukowej zajmował się różnymi aspektami przeszczepiania u dzieci macierzystych komórek krwiotwórczych pozyskiwanych od dawców rodzinnych częściowo zgodnych – haploidentycznych (haplo-HSCT). W czasie pracy w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu był współodpowiedzialny za organizację drugiego w Polsce oddziału transplantacji szpiku u dzieci. W realizacji tego celu pomocny był grant KBN, którego dr Jacek Toporski był głównym wykonawcą i współautorem. Od 2004 roku (po uznaniu szwedzkiego dyplomu lekarza i specjalizacji w zakresie pediatrii) pracuje w Szwecji. Początkowo do 2007 roku w Lund w Strategic Research Center for Stem Cell Biology and Cell Therapy oraz do 2010 roku jako starszy asystent, w Oddziale Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund. Od 2010 do 2016 roku był zatrudniony na stanowisku ordynatora Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund (Skåne University Hospital). W latach 2016-2019 był Kierownikiem Kliniki Pediatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Lund. Od 2019 roku jest ordynatorem, Oddziału Onkologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund, a od października 2020 ordynatorem Oddziału Terapii Komórkowej i Allogenicznych Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, (Center of Allogeneic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy - CAST), Karolinska University Hospital w Sztokholmie. Rozpoczęte przez Kandydata jeszcze w Polsce badania dotyczące transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci są nadal kontynuowane w Szwecji. Dr Jacek Toporski uczestniczy w rozwijaniu i wdrażaniu programu transplantacji haploidentycznych u dzieci w Lund i w Sztokholmie. Dr Jacek Toporski współpracuje z różnymi placówkami naukowymi oraz z ośrodkami przeszczepowymi, brał lub bierze udział w dziewięciu badaniach klinicznych, zarówno jednoośrodkowych jak i wieloośrodkowych, międzynarodowych. Jeszcze w czasie pracy w Polsce w latach 1998–2000, Kandydat był kierownikiem Grantu KBN 4 PO5E 088 14, natomiast w czasie pobytu w Szwecji był lub jest kierownikiem dwóch badań klinicznych dotyczących haplo-HSCT, uczestniczył również w realizacji kilku badań klinicznych lub programów międzynarodowych.

Aktywność zawodowa i naukowa zaowocowała szeregiem publikacji, których kandydat jest współautorem.

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Transplantacja komórek krwiotwórczych od dawców rodzinnych częściowo zgodnych w układzie HLA u dzieci”

składającego się z cyklu pięciu oryginalnych publikacji będących proponowaną podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego

Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w czasopismach posiadających IF wahający się od 1,232 do 6,314. Wśród w/w pięciu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe jedna praca jest badaniem klinicznym częściowo sponsorowanym przez firmę Sanofi Genzyme, a druga to opisy dwóch przypadków klinicznych. W dwóch pracach Kandydat jest pierwszym autorem, w jednej drugim na równi dzieląc tą pozycję z pierwszym autorem, w ostatnich dwóch zajmuje pozycje senior autor, którą w przypadku piątej pracy dzieli na równi z przedostatnim autorem. Prace zostały opublikowane w następujących czasopismach: Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1077-85, IF: 3.149; Pkt. MNiSW: 32; J Bone Miner Res. 2017; 32(1):82-85. IF: 6.314; Pkt. MNiSW: 40; Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(5):1005-1012. IF 3,599; Pkt. MNiSW: 35; Pediatr Hematol Oncol. 2020, 5; 1-11. IF 1.232; Pkt. MNiSW: 40; Transplantation and Cellular Therapy 2021; 27 (1):71.e1-71.e12, IF: 3.853; Pkt. MNiSW: 100. Łączny IF wyżej wymienionego cyklu prac wynosi 18,147, punktacja MNiSW 247 pkt.

Tematyka w/w publikacji dotyczy możliwości wykorzystania haploidentycznych przeszczepów (haplo-HSCT) macierzystych komórek krwiotwórczych poddanych immunomagnetycznej modyfikacji w celu usunięcia limfocytów T w terapii różnych schorzeń u dzieci. Dwie publikacje 1 i 3 dotyczą leczenia opornych/nawrotowych neuroblastoma przy pomocy alloHSCT u dzieci. W obu pracach przedstawiono różne aspekty związane z procedurą przed- i poprzszczepową, różnymi sposobami kondycjonowania i możliwymi powikłaniami w czasie rekonstrukcji układu odpornościowego lub rozwojem GvHD, omówiono też możliwości wykorzystania GvT oraz infuzji limfocytów dawcy (DLI) w leczeniu tego nowotworu. W pierwszej publikacji przedstawiono opis haplo-HSCT wspomaganych przeszczepem komórek mezynchemalnych u 5 dzieci z nawrotowym/opornym neuroblastoma. W celu deplecji limfocytów T z materiału przeszczepowego zastosowano immunomagnetyczną selekcję limfocytów T CD3+ z wykorzystaniem CliniMACS system (Miltenyi Biotech, Bergisch-Gladbach, Germany). U każdego pacjenta oceniono stopień chimeryzmu po przeszczepie. W leczeniu zastosowano unikalną procedurę będącą połączeniem wysokich dawek MIBG/chemioterapii RIC z immunoterapią GVT co pozwoliło wydłużeniu DFS u dwóch z pięciu nieuleczalnie chorych dzieci. Druga publikacja dotyczy 26 chorych dzieci z opornym (5 chorych), uogólnionym nawrotem (20 chorych) lub nawrotem miejscowym neuroblastoma (1 chory). W leczeniu poza przeszczepieniem komórek macierzystych

zastosowano „rezydualne” limfocyty T oraz komórki NK. Kandydat wykazał że chorzy przeszczepieni w całkowitej remisji mają istotnie lepszą prognozę w porównaniu do chorych nie będących w takiej remisji. Uzyskane wyniki sugerują, że haplo-HSCT są jedną ze skuteczniejszych strategii terapeutycznych, która może wywołać długotrwałą remisję u części pacjentów z neuroblastoma. Wyniki tych badań mogą być pomocne do opracowania dalszych potransplantacyjnych strategii terapeutycznych opartych na komórkach układu odpornościowego dawcy. Kolejna publikacja wchodząca w skład cyklu to opis dwóch przypadków rzadkiej, uwarunkowanej genetycznie choroby kośćca – osteopetrozy, w leczeniu której autorzy zastosowali haplo-HSCT. Materiał przeszczepowy (pochodzący u jednego z chorych dzieci od jednego z rodziców) został oczyszczony z limfocytów TCR $\alpha\beta$ (przy pomocy aparatu CliniMACS, Miltenyi Biotec). W obu przypadkach uzyskano zahamowanie progresji choroby, przywrócenie aktywności osteoklastów i regenerację tkanki kostnej oraz poprawę jakości życia. Czwarta praca cyklu to prospektywne badanie kliniczne (clinicaltrials.gov NCT01025778) mające na celu ocenę skuteczności zastosowania chemioterapii z klofarabiną (schemat klofarabina, etopozyd i cyklofosfamid - CloEC), jako podejście pomostowe przed haplo-HSCT u dzieci z oporną na leczenie ostrą białaczką. Kolejnym celem była ocena bezpieczeństwa i toksyczności. Do badania włączono 7 dzieci (5 z ALL, 2 z AML), z których tylko dwoje odpowiedziało indukcję CloEC i przeszło transplantację. Jedno z tych dzieci żyło w dobrym stanie 7,5 roku po pierwszym podaniu schematu CloEC, drugie dziecko zmarło będąc w całkowitej remisji, 7 miesięcy po rozpoczęciu indukcji na piorunujące adenowirusowe zapalenie wątroby. Wg autorów wskazuje to na wysoko immunosupresyjne działanie terapii CloEC, co może prowadzić do rozwoju groźnych dla życia powikłań infekcyjnych. Ostatnia praca z cyklu pięciu publikacji będących proponowaną podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego dotyczy dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności (PID) i możliwości zastosowania HSCT. W pracy porównano wyniki HSCT wykonanych u 44 dzieci od dawców niespokrewnionych lub spokrewnionych zgodnych pod względem HLA (MUDs lub MRDs) i dawców niezgodnych spokrewnionych haploidentycznych (MMRDs). Analiza dotyczyła 25 dzieci, u których wykonano przeszczep zgodny w HLA (MRD, n = 13; MUD, n = 12) i 19 pacjentów którzy otrzymali haplo-HSCT. Rekonstrukcja układu odpornościowego była porównywalna we wszystkich grupach z przewagą biorców przeszczepów MRD. Zgony z powodu zakażeń wirusowych wystąpiły częściej w przypadku haplo-HSCT. DFS wyniósł odpowiednio 91,7% (MRD), 66,7% (MUD) i 62,7% (MMRD). Przedstawione wyniki wskazują że w przypadku braku dawcy rodzinnego identycznego pod względem HLA, haplo-HSCT może być realną opcją dla dzieci z PID zagrażającym życiu i pilną potrzebą HSCT.

Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe przedstawiają wysoką wartość naukową i są efektem dobrze zaplanowanej kilkuletniej pracy badawczej. Są to oryginalne prace zbiorcze w których trudno ocenić procentowy wkład Kandydata w osiągnięcie naukowe. Co prawda w każdej z tych publikacji Kandydat, opisał swój udział jednak bez udziału procentowego a oświadczenia współautorów też nie są pomocne w ocenie czy udział dr med. Jacka Toporskiego jest znaczący. Publikacje zaprezentowane w ramach osiągnięcia naukowego mają na celu zwiększenie naszej wiedzy na temat haplo-HSCT i mechanizmów zapewniających właściwą kontrolę odpowiedzi układu odpornościowego. Wszystkie w/w prace mają duże znaczenie praktyczne/kliniczne. Pomimo powyższych zastrzeżeń moja ocena osiągnięcia naukowego jest pozytywna a dane bibliometryczne wskazują na spełnienie warunków stawianych przed Kandydatem ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego. Stwierdzam, że Habilitant wykazał się też zdolnością planowania i rozwiązywania ważnych zagadnień naukowych z dziedziny transplantologii.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz dydaktycznych i zawodowych

Dr med. Jacek Toporski jest autorem i współautorem: 56 prac oraz 14 monografii i 10 suplementów. Pośród monografii i suplementów większość to materiały konferencyjne lub zjazdowe. Z 56 publikacji prace oryginalne stanowią przewagę – 49 prac, a pozostałe 3 to prace poglądowe oraz 4 opisy przypadków. Z 56 pełnotekstowych prac naukowych Kandydat przed doktoratem opublikował jedną (1) prace oryginalną w czasopiśmie z IF i trzy (3) prace w czasopismach bez IF. Po doktoracie opublikował czterdzieści jeden (41) prac oryginalnych w czasopismach z IF i cztery (4) prace w czasopismach bez IF. Jest również współautorem trzech (3) opisów przypadków w czasopismach z IF i 1 opisu w czasopiśmie bez IF oraz trzech (3) prac poglądowych (jedna bez IF) i jednego listu do redakcji w czasopiśmie z IF.

Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) w/w opublikowanych prac (bez cyklu 5 prac osiągnięcia naukowego) wg listy Journal Citation Reports wynosi 240,585. Odpowiada to 2401,5 punktom Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Łączna liczba cytowań (bez autocytowań) wg bazy Web of Science Core Collection z dn 19.04.2021 wynosi 835 a h-index wynosi 13. Oceniając zbiorczo dorobek naukowy Kandydata uważam, że jest to dorobek wartościowy i oryginalny, o dużym znaczeniu praktycznym. Publikacje powstałe w wyniku badań prowadzonych przez Habilitanta są spójne tematycznie i w większości dotyczą HSCT, w mniejszej części leczenia nowotworów u dzieci, co świadczy o ukierunkowaniu jego zainteresowań naukowych. Jednak pomimo wysokiej punktacji mam pewne zastrzeżenia dotyczące pozostałego dorobku naukowego. Duża część z 56 publikacji pełnotekstowych

powstała w ramach współpracy naukowej lub badań klinicznych a Kandydat jest jednym z wielu współautorów. Nazwisko Habilitanta tylko w 4 publikacjach z IF znajduje się na pierwszym miejscu, w pięciu z nich zajmuje senior position. Podobnie jest w czasopismach bez IF: pierwszy autor 3x, senior autor 2x. W pozostałych pracach wśród wielu współautorów trudno jest ocenić wkład Kandydata w powstanie tych publikacji. Podsumowując pozostały dorobek naukowy stwierdzam, że pomimo pewnych uwag uważam że ustawowy wymóg wykazania się Kandydata istotną aktywnością naukową został spełniony.

Kandydat był recenzentem publikacji oryginalnych w czasopismach takich jak: Cancer Letters, Journal of Clinical Immunology, International Journal of Environmental Research and Public Health, Immunological Investigations, Pediatric Transplantation, European Journal of Hematology. Habilitant jest członkiem następujących towarzystw naukowych: EBMT, EBMT PDWP, SIOP, SFH. Od roku 2020 jest członkiem redakcji (Editorial Board) w czasopiśmie „Pediatric Transplantation”.

Wśród pozostałych osiągnięć zawodowych należy wspomnieć o działalności dydaktycznej Habilitanta, która obejmowała prowadzenie w latach 1991 -2004 ćwiczeń, seminariów i wykładów ze studentami Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z przedmiotów: propedeutyka pediatrii, onkologia dziecięca, hematologia dziecięca. W latach 2005 - 2016 prowadził ćwiczenia dla studentów Fakultetu Medycznego (termin 11) Uniwersytetu w Lund. W ramach działalności popularyzatorskiej wielokrotnie prowadził wykłady na zaproszenie i organizował m.in. 8 Krajowych Konferencji Onkologii Dziecięcej w Hanoi i Ho Chi Minh City w Wietnamie, za co otrzymał medal „For People’s Health” za propagowanie i wkład w rozwój onkologii i hematologii dziecięcej w Wietnamie, przyznany przez Ministra Zdrowia Republiki Wietnamu.

Reasumując, stwierdzam, że wyniki badań Habilitanta składające się na osiągnięcie naukowe jak i jej pozostały dorobek naukowy oraz osiągnięcia zawodowe, spełniają warunki określone w art. 219 ust.1 pkt 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku. Osiągnięcie naukowe świadczy o jego zaangażowaniu w pracę naukową co pozwoliło na opracowanie praktycznych wskazówek dotyczących leczenia z wykorzystaniem haplo-HSCT dzieci chorych na nowotwory. Na podstawie dokonanej oceny osiągnięcia i dorobku naukowego mam przyjemność przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, wniosek o dopuszczenie Dr med. Jacka Toporskiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KJEROWNIK
Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Jack
prof. dr hab. n.med. Jacek Rollnik