



Prof dr hab. n. med. Bożenna Dembowska-Bagińska
Kierownik Kliniki Onkologii
Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

**Recenzja osiągnięć Pana dra n. med. Jarosława Bilińskiego
w związku z postępowaniem habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Zgodnie z decyzją Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego powołującej mnie na recenzenta w postępowaniu o nadanie dr n. med. Jarosławowi Bilińskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medycyna, po analizie przedłożonej dokumentacji przedstawiam opinię dotyczącą osiągnięcia naukowego Habilitanta zatytułowanego „Znaczenie mikrobioty jelitowej, jej przeszczepiania, preparatyki i parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po przeszczepieniu szpiku”

Informacje o kandydaci

Dr n. med. Jarosław Biliński dyplom lekarza uzyskał w Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w 2013 roku. Wśród tamtorocznych absolwentów uzyskał najwyższą średnią ukończenia studiów.

Losy zawodowe Habilitant związał z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, gdzie w latach 2013-2014 odbył staż lekarski w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym (obecnie CSK Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) a następnie w latach 2014 do 2017 roku odbył studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Stopień doktora nauk medycznych dr Biliński uzyskał w grudniu 2017 roku na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej: „Kolonizacja jelit przez bakterie

antybiotykooporne u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego: znaczenie kliniczne i strategia postępowania”.

Od 2018 roku Dr Jarosław Biliński zatrudniony jest na stanowisku asystenta w Katedrze i Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe pod tytułem **„Znaczenie mikrobioty jelitowej, jej przeszczepiania, preparatyki i parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po przeszczepieniu szpiku”** składa się 5 publikacji zgodnych z ustawową definicją jednotematycznego cyklu. Prace zostały opublikowanych w latach 2020-2022

Dr Jarosław Biliński jest pierwszym autorem w czterech pracach i współ-pierwszym autorem w jednej pracy. We wszystkich publikacjach indywidualny udział został wyraźnie określony i stanowi własny dorobek kandydata. Złożoność materiału oraz metod zastosowanych w badaniach w pełni uzasadnia zespołowy charakter prowadzenia badań i publikacji wyników. Kandydat opracował koncepcje i założenia prac badawczych, nawiązał współpracę międzyośrodkową, gromadził dane kliniczne pacjentów, interpretował i analizował wyniki, przeprowadzał analizy statystyczne, przygotował całość manuskryptu, łącznie z tabelami i rycinami, dokonywał przeglądu piśmiennictwa, formułował odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Cykl obejmuje 5 oryginalnych prac:

Wszystkie prace dotyczą bardzo istotnego zagadnienia jakim jest znaczenie mikrobioty jelitowej w leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u chorych po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Oryginalne prace badawcze:

- 1) Bilinski J, Dziurzynski M, Grzesiowski P, Podsiadly E, Stelmaszczyk-Emmel A, Dzieciatkowski T, Dziewit L, Basak GW. Multimodal Approach to Assessment of Fecal Microbiota Donors based on Three Complementary Methods. J Clin Med. 2020; 9(7):2036. IF: 4,242 MEiN: 140 pkt
- 2) Bilinski J, Dziurzynski M, Grzesiowski P, Podsiadly E, Stelmaszczyk-Emmel A, Dzieciatkowski T, Lis K, Tyska M, Ozieranski K, Dziewit Ł, Basak GW. Fresh Versus

Frozen Stool for Fecal Microbiota Transplantation-Assessment by Multimethod Approach Combining Culturing, Flow Cytometry, and Next-Generation Sequencing. *Front Microbiol.* 2022; 13:872735. IF: 6,064 MEiN: 100 pkt

- 3) Bilinski J, Lis K, Tomaszewska A, Grzesiowski P, Dzieciatkowski T, Tyszka M, Karakulska-Prystupiak E, Boguradzki P, Tormanowska M, Halaburda K, Waszczuk-Gajda A, Wiktor-Jedrzejczak W, Basak GW. Fecal microbiota transplantation in patients with acute and chronic graft-versus-host disease-spectrum of responses and safety profile. Results from a prospective, multicenter study. *Am J Hematol.* 2021; 96(3) IF: 13,268 MEiN: 140 pkt
- 4) Biliński J, Jasiński M, Tomaszewska A, Lis K, Kacprzyk P, Chmielewska L, Karakulska-Prystupiak E, Mullish BH, Basak GW. Fecal microbiota transplantation with ruxolitinib as a treatment modality for steroid-refractory/dependent acute, gastrointestinal graft-versus-host disease: A case series. *Am J Hematol.* 2021; 96(12). IF: 13,268 MEiN: 140 pkt
- 5) Qiao X, Biliński J [współ-pierwszy autor i autor korespondencyjny], Wang L, Yang T, Luo R, Fu Y, Yang G. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2023 Jan;58(1):10-19. IF: 5,174 MEiN: 140 pkt

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) dla cyklu publikacji będących podstawą wnioskowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych wynosi: 42,016. Sumaryczna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) osiągnięcia naukowego: 660 punktów.

Wszystkie prace powstały po uzyskaniu przez Dr n med. Jarosława Bilińskiego stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Elementem spajającym wszystkie prace jest mikrobiota jelitowa (FM) w aspekcie metodologii jej oceny, wytwarzania oraz znaczenia w leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi jest zagrażającym życiu powikłaniem po przeszczepieniu allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych i stanowi drugą przyczynę śmierci w tej grupie chorych. GvHD jest skomplikowanym procesem

immunologicznym, w którym dochodzi do aktywacji wielu ścieżek sygnałowych prowadząc między innymi do przerwania ciągłości struktury ścian jelitowych, która naruszona jest w wyniku wcześniejszego leczenia (chemioterapii w tym kondycjonowania), co umożliwia bakteriom i patogenom przedostawać się do krwioobiegu i narządów, narażając pacjenta na rozwój sepsy. Ponadto, u tych chorych obserwuje się zaburzony skład mikrobioty jelitowej.

Stan dysbiozy jelitowej prowadzi do ryzyka GvHD oraz predysponuje pacjenta do kolonizacji bakteriami antybiotykoopornymi. Zdrowa i różnorodna mikrobiota jelitowa zapobiega wnikaniu patogennym szczepom bakterii, wypierając ich ze swojego środowiska na zasadzie konkurencji.

Z uwagi na fakt, że metody leczenia tej rzadkiej choroby są ograniczone poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych dla tego schorzenia. Przeszczepienie mikrobioty jelitowej (FMT) jest obiecującą metodą badaną w ostatnim okresie.

Uważam więc, że problematykę osiągnięcia naukowego należy uznać za w pełni uzasadnioną. Wszystkie przeprowadzone przez Habilitanta wyniki badań wnoszą nowe i unikalne informacje o optymalnej metodologii badań nad mikrobiotą jelitową, doborze rodzaju produktu, bezpieczeństwie i skuteczności przeszczepiania mikrobioty jelitowej u pacjentów z GvHD.

W pracy (1) *Multimodal Approach to Assessment of Fecal Microbiota Donors based on Three Complementary Methods* Autor wykazał, że połączenie różnych metod do oceny mikrobioty; klasycznej hodowli mikrobiotu jelitowego (stolca), cytometrii przepływowej, sekwencjonowaniu DNA (NGS) wnosi więcej informacji w porównaniu do każdej z tych metod zastosowanych osobno. Jest to szczególnie ważne w aspekcie doboru właściwych i bezpiecznych dawców. W pracy (2) *Fresh Versus Frozen Stool for Fecal Microbiota Transplantation-Assessment by Multimethod Approach Combining Culturing, Flow Cytometry, and Next-Generation Sequencing* stosując dwie połączone metody cytometrii przepływowej oraz klasycznej hodowli Habilitant wskazał, że zamrażanie całego kału bez kriokonserwacji znacząco zmienia profil mikrobioty jelitowej negatywnie wpływając na jej parametry jakościowe i że najlepsze jakościowo są preparaty świeże bądź mrożone z dodatkiem kriokonserwantów. Celem zachowania bezpieczeństwa terapii zaleca również, skryning dawcy oraz wytwarzanie produktu w warunkach beztlenowych.

W kolejnych dwóch pracach (3) *Fecal microbiota transplantation in patients with acute and chronic graft-versus-host disease-spectrum of responses and safety profile. Results from a*

prospective, multicenter study. (4) Fecal microbiota transplantation with ruxolitinib as a treatment modality for steroid-refractory/dependent acute, gastrointestinal graft-versus-host disease: A case series. Habilitant w oparciu o badania własne u ludzi dokumentuje, że transplantacja mikrobiotu jelitowego może być skuteczną metodą leczenia pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Ponadto, wskazuje, że FMT w połączeniu z ruxolitinibem może poprawić wyniki leczenia u chorych z GvHD opornych na steroidy. Z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów poddanych FMT oraz obserwowanymi poważnymi działaniami niepożądanymi konieczne są dalsze kontrolowane badania kliniczne, które udokumentują stosunek korzyści do ryzyka tej metody.

Ostatnia praca (5) *Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of graft-versus-host disease* jest przeglądem systematycznym i metaanalizą, skuteczności i bezpieczeństwa FMT w leczeniu pacjentów z rozpoznaną ostrą lub przewlekłą GvHD po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Mimo, że metaanaliza oparta była na badaniach o niskiej jakości można wnioskować, że FMT jest obiecującą metodą leczenia GvHD.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że Habilitant w sposób bardzo przemyślany i precyzyjny zaplanował realizację swoich zainteresowań i osiągnięcia naukowego, począwszy od zainicjowania prac nad optymalnymi metodami oceniającymi skład i jakość mikrobioty jelitowej, doboru właściwego preparatu i dawców do badań nad bezpieczeństwem i skutecznością przeszczepionej mikrobioty jelitowej w leczeniu chorych z GvHD. Dzięki wieloletniej determinacji i wnikliwości jego osiągnięcie naukowe można ocenić jako wielki sukces. Sukces został uwieńczony opracowaniem przez Dr Bilińskiego randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem FMT w chorobie GvHD a także stworzeniem protokołu postępowania u chorych z GvHD, który jest stosowany w Polsce i na świecie.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że Habilitant jest klinicystą, hematologiem, który łączy opiekę nad pacjentem z pracami rozwojowymi. Jest to wyjątkowo wartościowe połączenie nieodzowne obecnie w dalszym rozwoju dziedzin medycznych.

Mam zastrzeżenie co do tytułu osiągnięcia naukowego pt „Znaczenie mikrobioty jelitowej, jej przeszczepiania, preparatyki i parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po przeszczepieniu szpiku” Prace włączone do cyklu publikacji dotyczą leczenia GvHD a nie profilaktyki.

W podsumowaniu stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dra Jarosława Bilińskiego stanowi znaczny i istotny wkład Autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej. Osiągnięcie naukowe dra Bilińskiego, ubiegającego się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85,374. ze zm.)

Inne osiągnięcia naukowe

Wszystkie opublikowane prace z udziałem dra Bilińskiego posiadają wartości poznawcze oraz walory praktyczne i zostały opublikowane w czasopismach medycznych posiadających wskaźnik oddziaływania

Habilitant jest autorem/współautorem 35 publikacji w czasopismach naukowych, w tym 30 publikacji w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR) z Impact Factor.

Podsumowanie danych bibliometrycznych:

łącznie (przed i po uzyskaniu stopnia doktora) bez listów do redakcji i prac w badaniach wielośrodkowych: Impact Factor wyniósł: 204,004 Punktacja MEiN: 2669

Index Hirsha: 11 (wg bazy Google Scholar z dn. 6.06.2023; dane nie ukazane w analizie biblioteki), 8 (wg bazy Scopus z dn. 6.06.2023 i raportu Biblioteki WUM)

Liczba cytowań (bez autocytowań); 679 (wg bazy Google Scholar z dn. 6.06.2023; dane nie ukazane w analizie biblioteki) , 443 (wg bazy Scopus z dn. 6.06.2023 i raportu Biblioteki WUM)

Wszystkie prace z udziałem Dr Bilińskiego jako pierwszego autora bądź współautora charakteryzują się nowatorstwem i dowodzą dojrzałości Habilitanta jako klinicysty i naukowca.

Habilitant wykazał autorstwo 2 rozdziałów w monografiach

Dr Biliński jest kierownikiem 7 grantów naukowych (2-ch finansowanych przez ABM, 4-ech ze środków unijnych w ramach programu „Inkubator Innowacyjności” i głównym badaczem w projekcie prowadzonym przez Europejskiego Towarzystwo ds. Transplantacji Szpiku i Krwi (EBMT Transplant Complications Working Party).

Wszystkie projekty dotyczą zagadnień związanych z mikrobiotą jelitową.

Prowadzone przez Dra Bilińskiego projekty naukowe świadczą o jego ciągłym rozwoju naukowym i poszukiwaniu nowych rozwiązań.

Habilitant współpracuje z licznymi ośrodkami w kraju (Warszawa, Szczecin, Bydgoszcz, Łódź) i zagranicą (Szwecja, Japonia, Dania, Chrowacja, Chiny, Francja, Wielka Brytania, Niemcy) co udowadnia, że Kandydat potrafi pracować w dużych zespołach badawczych.

Dr Biliński jest laureatem wielu konkursów i nagród w tym nagród Rektora za osiągnięcia naukowe. Otrzymał prestiżową Nagrodę Wydziałową V Wydziału Lekarskiego Polskiej Akademii Nauk. W 2020 roku został wybrany „Młodym Ambasadorem Europejskiego Towarzystwa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT) oraz zwycięzcą w konkursie „Złoty OTIS” w kategorii „debiut naukowy roku”.

W sumie w ostatnich 10 latach otrzymał 11 nagród bądź wyróżnień. Świadczy to o jego wyjątkowym zaangażowaniu i aktywności naukowej.

Pozostałe aktywności

W 2019 roku w ramach komercjalizacji nauki prowadzonej w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym Dr Biliński był współtwórcą Human Biome Institute – spółki biotechnologicznej *spin off* WUM prowadzącą działalność badawczo – rozwojową.

Od 2014 roku Habilitant prowadzi zajęcia dydaktyczne z hematologii dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz dla studentów Oddziału Nauczania w Języku Angielskim (English Division) WUM.

Dr Biliński był promotorem pracy licencjackiej pt. „Wpływ diety dawców mikrobioty jelitowej na parametry uformowania stolca według skali Bristolskiej oraz gęstość i objętość mierzoną ilością powstałych kapsułek w procesie wytwarzania preparatów mikrobioty jelitowej” – obrona w 2023 roku otrzymała wyróżnienie. Jest również promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich.

Kandydat udziela się aktywnie na rzecz samorządu lekarskiego; obecnie jest członkiem Naczelnej Rady Lekarskiej, był wiceprezesem Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie a także Wiceprzewodniczącym Porozumienia Rezydentów Ogólnopolskiego Związku Zawodowego Lekarzy

Wniosek końcowy

Przegląd działalności naukowej, organizacyjnej, dydaktycznej i klinicznej dra Jarosława Bilińskiego świadczy o tym, że jest doświadczonym klinicystką z umiejętnościami prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Habilitant posiada szczególne predyspozycje do prowadzenia badań wymagających współpracy wielozespołowej. Jest bardzo aktywnym i dynamicznym naukowcem.

Badania naukowe oceniam bardzo wysoko, są nowatorskie i mają oddźwięk w środowisku międzynarodowym. Osiągnięcie naukowe niewątpliwie stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny.

Uważam, że całkowity dorobek Habilitanta wykracza poza standardy.

Stwierdzam, że dr Jarosław Biliński spełnia wszystkie wymogi stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85,374. ze zm.) i wnoszę o nadanie dr Bilińskiemu tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

W związku z powyższym, zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dra n. med. Jarosława Bilińskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.