

**Ocena dokumentacji habilitacyjnej tj. osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej
dr n med. Tomasz Rygiel adiunkta naukowego w Zakładzie Immunologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.**

Dr n med. Tomasz Rygiel jest absolwentem Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, który ukończył w 2002 roku, obroną pracy magisterskiej pt. „Struktura i funkcja mitochondrialnego kompleksu białkowego Phb1/2”. Kolejne lata Kandydat poświęcił na podnoszenie swoich kompetencji w *Netherlands Cancer Institute, Department of Cell Biology*. W 2009 roku obronił na Wydziale Medycyny, Uniwersytet Amsterdamskim pracę doktorską pt. *“The function of Tiam1 in tumor cell biology”*. Od 2007 do 2011 roku odbył staż podoktorski w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Utrechcie, na wydziale immunologii. Po powrocie do Polski pozostaje od 2012 roku związany z Zakładem Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Omówienie osiągnięcia naukowego będącego podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego .

Tematem recenzji jest ocena cyklu 7 prac naukowych zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy, a zatytułowanego „ Zbadanie regulacji odpowiedzi odpornościowej przez immunologiczne receptory hamujące” o sumarycznym *Impact Factor* = 44,202.

1. Rygiel TP; Rijkers ESK; de Ruiter T; Stolte EH; van der Valk M; Rimmelzwaan GF; Boon L; van Loon AM; Coenjaerts FE; Hoek RM; Tesselaar K; Meyaard L. „Lack of CD200 Enhances Pathological T Cell Responses during Influenza Infection.” *J Immunol.* 2009 Aug 1;183(3):1990-6.
2. Rygiel TP, Stolte EH, de Ruiter T, van de Weijer ML, Meyaard L. “Tumor-expressed collagens can modulate immune cell function through the inhibitory collagen receptor LAIR-1”. *Molecular Immunology.* 2011 Oct;49(1-2):402-6
3. Rygiel TP; Karnam G; Goverse G; van der Marel APJ; Greuter MJ; van Schaarenburg RA; Visser WF; Brenkman AB; Molenaar R; Hoek RM; Mebius RE; Meyaard L. “CD200-CD200R signaling suppresses anti-tumor responses independently of CD200 expression on the tumor.” *Oncogene.* 2012 Jun 14;31(24):2979-88.

4. Karnam G; Rygiel TP; Raaben M; Grinwis GCM; Coenjaerts FE; Rensing ME; Rottier PJM; de Haan CAM; Meyaard L. "CD200 Receptor Controls Sex-Specific TLR7 Responses to Viral Infection." *PLoS Pathog.* 2012;8(5):e1002710.3
5. Pilch Z; Tonecka K; Braniewska A; Sas Z; Skorzynski M; Boon L; Golab J; Meyaard L; Rygiel TP. „Antitumor Activity of TLR7 Is Potentiated by CD200R Antibody Leading to Changes in the Tumor Microenvironment. *Cancer Immunol Res.* 2018 Aug;6(8):930-940.
6. Pilch Z; Tonecka K; Skorzynski M; Sas Z; Braniewska A; Kryczka T; Boon L; Golab J; Meyaard L; Rygiel TP. „The pro-tumor effect of CD200 expression is not mimicked by agonistic CD200R antibodies." *PLoS One.* 2019 Jan 17;14(1):e0210796.
7. Rygiel TR; Meyaard L. "CD200R signaling in tumor tolerance and inflammation: A tricky balance." *Curr. Opin. Immunol.* 2012 Apr;24(2):233-8.

Kandydat w swoich pracach ocenia rolę immunologicznych receptorów hamujących CD200R i LAIR1 w regulacji odpowiedzi odpornościowej podczas rozwoju nowotworów i infekcji wirusowych. Sukces terapii onkologicznej, polegającej na blokowaniu działania receptorów hamujących PD-1 i CTLA-4 (bądź ich ligandów), pokazał potencjał manipulacji regulacją układu odpornościowego. Od wielu lat czynione są starania badaczy zmierzające do usprawnienia działania i poznania nowych receptorów hamujących niekorzystne procesy w układzie immunologicznym, jak np. SIRP-1 α , VISTA, LAG-3, TIM-3, TIGIT, czy też badane przez kandydata CD200R i LAIR-1. Wiedza na temat receptorów CD200R i LAIR-1 może przyczynić się do stworzenia nowych lub modyfikacji już istniejących protokołów terapeutycznych w leczeniu nowotworów. Ingerencja w skomplikowane i kruche mechanizmy obrony immunologicznej jest niezmiernie ważne dla skutecznego i bezpiecznego leczenia onkologicznego. Obecne na powierzchni limfocytów T i komórek nowotworowych białka kontrolne (*checkpoint proteins*) jak PD-1/PD-L1 i CTLA-4/B7-1/B7-2. CTLA-4 powstrzymuje limfocyty od niszczenia innych komórek w tym nowotworowych. Zastosowanie ich inhibitorów budzi nadzieje na nowe terapie przeciwnowotworowe ale też implikuje nowe niekoniecznie korzystne zjawiska w postaci infekcji wirusowej czy śmiertelnej burzy cytokinowej. CD200R jest regulatorem immunologicznym, którego wzbudzenie hamuje i wygasza odpowiedź odpornościową. W zależności od kontekstu immunologicznego, może powodować pozytywne lub negatywne skutki dla zdrowia. Wkład

konceptyjny włożony przez Habilitanta w planowanie eksperymentów, bezpośredni udział w wykonaniu badań, analizie wyników i opracowaniu manuskryptów świadczą o dojrzałości naukowej autora.

W pierwszej publikacji nr 1 Autor oceniał efekt całkowitego usunięcia ekspresji CD200, a tym samym niemożności wzbudzenia CD200R, podczas infekcji wirusem grypy u myszy. Autor wykazał, że myszy szczepu Cd200^{-/-}, rozwijają cięższe objawy chorobowe w porównaniu do kontroli, tj. gwałtowny spadek masy ciała, zwiększony naciek komórek zapalnych. Pomimo powyższych komplikacji, myszy Cd200^{-/-} rozwijały normalną odpowiedź komórkową i humoralną. Autor wykazał, że limfocyty T są niezbędne do kontroli infekcji wirusowej, zaś interakcja CD200-CD200R, nieobecna u myszy Cd200^{-/-}, kontroluje aktywność limfocytów T i zapobiega ich zbyt dużej aktywności, która może prowadzić do poważnych objawów chorobowych podczas odpowiedzi przeciwwirusowej. Brak limfocytów T zmniejsza immunologiczne efekty infekcji wirusowej.

W kolejnej publikacji nr 4. Kandydat badał wpływ ścieżki sygnałnej CD200-CD200R na przebieg infekcji koronawirusem mysiej żółtaczką (*MHV - ang. mouse hepatitis corona virus*). Zaobserwował, że myszy Cd200^{-/-} szybciej usuwały wirusa, co było skorelowane z obserwowanym wyższym stężeniem IFN typu I. Uzyskane wyniki wykazały, że zarówno ścieżka sygnałna CD200-CD200R jak i różnice determinowane przez płeć wpływają na przebieg odpowiedzi przeciwwirusowej. CD200R może bezpośrednio hamować ścieżkę sygnałną zależną od TLR7. Wyniki te mogą mieć znaczenie dla bezpieczeństwa terapii w wypadku wykorzystania CD200-CD200R jako celu leczenia biologicznego przeciwciałami monoklonalnymi, ponieważ różnice płci w kombinacji z hamowaniem CD200R mogą prowadzić do patologicznej odpowiedzi odpornościowej podczas infekcji wirusowej.

Publikacja nr 2 dotyczyły regulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej przez CD200R lub LAIR-1 i analizy odpowiedzi receptora LAIR-1 na wydzielane przez komórki nowotworowe kolageny. Wykazano, iż komórki nowotworowe najbardziej wzbudzają mysie LAIR-1. Wyniki powyższej publikacji wskazują, że kolageny produkowane przez komórki nowotworowe są funkcjonalnym ligandem receptora LAIR-1 i są zdolne do zahamowania działania komórek efektorowych posiadających ten receptor.

W kolejnej pracy nr 3 Autor oceniał wpływ ścieżki sygnałnej CD200-CD200R na rozwój nowotworów. Zaobserwowano, że poddane chemicznej karcynogenezie myszy Cd200^{-/-}

rozwijały mniejszą liczbę brodawczaków, a ich średnia wielkość była mniejsza. Obserwowano u myszy obniżoną zdolność do indukcji tolerancji immunologicznej. We wszystkich badanych typach węzłów chłonnych populacja komórek Th17 oraz T reg FoxP3+RORγ+ były istotnie zwiększone u myszy CD200-/-, co dowodzi udziału tej ścieżki sygnałnej w różnicowaniu limfocytów T. Wykazano że ścieżka sygnałna CD200R hamuje wzrost chemicznie-indukowanych guzów niezależnie od obecności CD200 na komórkach nowotworowych. Ta obserwacja może mieć znacznie w doborze populacji poddawanej potencjalnej terapii celującej w CD200R/CD200.

W dalszej publikacji nr 5 analizowano doguzowe podanie syntetycznego agonisty receptora TLR7 (R848) w leczeniu mysiego nowotworu jelita (CT26) co prowadziło do obniżenia ekspresji CD200R. Największy spadek CD200R był obserwowany w populacji wewnątrznowotworowych makrofagów. Dalsze zmniejszenie wielkości nowotworu nastąpiło po zastosowaniu połączonej terapii 848 z agonistycznym przeciwciałem anti-CD200R. Wykazano, że stymulacja TLR7, szczególnie w obecności anti-CD200R, powoduje zmianę w składzie komórkowych mikrośrodowiska nowotworu i zmniejszenie wielkości guza oraz, że efekt przeciwnowotworowej terapii z zastosowaniem TLR7 i CD200 jest zależny od wewnątrznowotworowych komórek szpikowych.

Kolejna publikacja nr 6 Kandydata dotyczyła zastosowania przeciwciał anti-CD200R w leczeniu różnych nowotworów (sutka, płuc i czerniaka) u myszy. Nie obserwowano żadnego efektu terapeutycznego pomimo, że całkowity brak ekspresji CD200, spowalnia wzrost mysiego czerniaka. Autor podsumowuje stwierdzeniem iż monoterapia przeciwciałami anti-CD200R jest niewystarczająca aby wpływać na wielkość nowotworu.

Ostatnia publikacja cyklu jest praca nr 7. Jest to praca poglądowa dotycząca przeglądu i podsumowania wyników badań dotyczących działania ścieżki sygnałnej CD200-CD200R i jej przeciwnowotworowego potencjału terapeutycznego.

Podsumowując, cykl omawianych siedmiu prac naukowych stanowi zwartą całość kolejno starannie zaplanowanych badań, które zostały opublikowane, regularnie w znaczących czasopiśmie co dowodzi konsekwencji badawczej Habilitanta. Przedstawione osiągnięcie naukowe, będące podstawą przewodu habilitacyjnego spełnia wymogi ustawowe stawiane tego typu pracom i stanowi ważny wkład autora w rozwój badań nad immunologicznymi mechanizmami odporności oraz patomechanizmem nowotworów.

Ocena merytoryczna dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr n med. Tomasza Rygla 22 prace oryginalne oraz 4 poglądowe o łącznej wartości współczynnika oddziaływania IF- 116,881 i 889 pkt MNIŚW. Łączna liczba cytowań na dzień 27.01.2020 z bazy Scopus wynosi 685 (bez autocytowań) a indeks Hirscha 13 (źródło Scopus).

Pozostały dorobek naukowy kandydata koncentruje się wokół odpowiedzi immunologicznej podczas infekcji wirusowych i rozwoju nowotworów, Ostatnie badania kandydata poświęcone są nowym terapiom przeciwnowotworowych m.in. przy zastosowaniu makrofagów obciążonych lekiem.

Dr n med. Tomasz Rygiel pracując w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego kieruje grupą badawczą rozwija współpracę z polskimi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi. Udało się mu pozyskać pięć grantów naukowych (*Homing Plus*, *IuventusPlus*, *Sonata*, *Opus i TeamTech*), na łączną kwotę ponad 6 mln PLN.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Dr n.med .Tomasz Rygiel jest czynnie zaangażowany w działalność dydaktyczną. Prowadzi seminaria oraz wykłady z immunologii ze studentami Wydziału Lekarskiego, oraz Wydziału Farmaceutycznego WUM. Bierze aktywny udział w kształceniu młodych naukowców. Pełnił opiekę naukową nad czterema magistrantami (UW, WUM). Był promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich, zaś aktualnie pełni rolę promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich.

W latach 2014-2020 był zapraszany do recenzji grantów oraz brał udział w pracach panelów ekspertów: Narodowego Centrum Nauki. Jest recenzentem w czasopismach naukowych: *PLOS Pathogens*, *Cancer Letter*, *Science Translational Medicine*, *The American Journal of Reproductive Immunology* oraz *Carcinogenesis*.

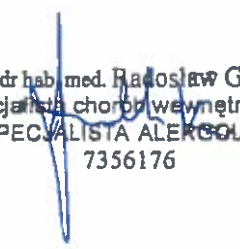
O zdolnościach organizacyjnych świadczą utworzenie własnego zespołu badawczego i współpraca z polskimi i zagranicznymi ośrodkami naukowymi, ze szczególnym wskazaniem innowacyjno-wdrożeniowego projektu *TeamTech* z udziałem WUM i firmy *Cellis*.

Był organizatorem utworzenia zwierzętarni eksperymentalnej o podwyższonym standardzie czystości *SPF (Specific Pathogen Free)* niezbędnej do prowadzenie m.in. eksperymentalnych badań podstawowych oraz badań przedklinicznych.

Analiza całokształtu dorobku naukowego dr n med. Tomasza Rygla, wysoka ocena rozprawy habilitacyjnej charakteryzują go jako w pełni dojrzałego badacza. Jego rozprawa habilitacyjna i dorobek naukowy spełniają kryteria stawiane kandydatom na samodzielnych pracowników nauki i do stopnia doktora habilitowanego. Dr n.med Tomasz Rygiel spełnia wymagania określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku art.16 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r., poz. 1789) i art. 179 ust.2 ustawy z dnia 03 lipca 2018r

Wnioskuje o dopuszczenie dr n med. Tomasza Rygla do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Katowice, 15.12.2020


prof. dr hab. med. Radosław Gawlik
specjalista chorób wewnętrznych
SPECJALISTA ALERGOLOG
7356176