

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. 10.01.2020r.

Ocena

osiągnięcia naukowego pt. „Zbadanie regulacji odpowiedzi odpornościowej przez immunologiczne receptory hamujące” oraz dorobku naukowego dr n. medycznych Tomasza Rygiela adiunkta w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena sylwetki naukowej Habilitanta

Dr med. Tomasz Rygiel ukończył studia na Wydziale Biologii, Uniwersytetu Warszawskiego w 2002 roku, uzyskując tytuł magistra biologii (specjalność biologia molekularna) po obronie w dniu 19.09.2002 pracy dyplomowej pt. „Struktura i funkcja mitochondrialnego kompleksu białkowego Phb1/2”. Kandydat jeszcze w czasie studiów odbył 6 miesięczny staż naukowy (w ramach programu Erasmus) na Uniwersytecie Amsterdamskim. Jak podkreślił w autoreferacie: „To dzięki temu doświadczeniu” postanowił związać swoją „karierę zawodową z nauką”. Po ukończeniu studiów, rozpoczął badania naukowe dotyczące roli białka Tiam1, w nowotworzeniu i biologii komórki w Netherlands Cancer Institute w Holandii. Wynikiem prowadzonych tam badań, które trwały do 2007 roku było pięć publikacji naukowych w czasopismach takich jak: Journal of Cell Biology, Journal of Biological Chemistry czy Journal of Cell Science. Pracę doktorską pt. „The function of Tiam1 in tumor cell biology” obronił na Wydziale Medycyny, Uniwersytetu Amsterdamskiego w maju 2009 roku uzyskując stopień doktora nauk medycznych. Następnie w latach 2007–2011, kontynuował badania naukowe Holandii w ramach stażu podoktorskiego (post-doc) w Department of Immunology, University Medical Center Utrecht. Przeprowadzone tam badania dotyczyły regulacji odpowiedzi odpornościowej podczas infekcji wirusowych i rozwoju nowotworów. Efektem tych badań było pięć publikacji w czasopismach: Journal of Immunology, Oncogene, PLOS Pathogens. Od 2012 roku do chwili obecnej związany jest z

Zakładem Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego: w latach 2012-2016 pracował na stanowisku adiunkta, następnie w latach 2012-2016 jako kierownik projektu. Od 2018 roku jest zatrudniony na stanowisku adiunkta naukowego w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie samodzielnie prowadzi badania naukowe kierując grupą badawczą składającą się z jednego badacza pracującego w charakterze postdoctoral researcher (post-doc), dwóch doktorantów, jednego technika oraz jednego studenta.

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Zbadanie regulacji odpowiedzi odpornościowej przez immunologiczne receptory hamujące” składającego się z cyklu siedmiu publikacji (sześciu oryginalnych artykułów naukowych i jednej pracy poglądowej), będącego proponowaną podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego

Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe zostały opublikowane w czasopismach posiadających IF wahający się od 2,776 do 8,771. W czterech pracach Kandydat jest pierwszym autorem, w jednej drugim z równym udziałem w publikacji z pierwszym autorem, a w kolejnych dwóch zajmuje pozycje senior autor. Prace oryginalne zostały opublikowane w następujących czasopismach: J Immunol. 2009 Aug 1;183(3):1990-6, IF=5,646; Molecular Immunology. 2011 Oct;49(1-2):402-6, IF=2,897; Oncogene. 2012 Jun 14;31(24):2979-88, IF= 7,357; PLoS Pathog. 2012;8(5):e1002710, IF=8,136; Cancer Immunol Res. 2018 Aug;6(8):930-940, IF=8,619; PLoS One. 2019 Jan 17;14(1):e0210796, IF=2,776. Praca przeglądowa ukazała się w czasopiśmie o najwyższej z całego cyklu punktacji IF=8,771 Curr. Opin. Immunol. 2012 Apr;24(2):233-8. Łączny IF wyżej wymienionego cyklu prac wynosi 44,202. Tematyka w/w publikacji jest związana z mechanizmami regulacji układu odpornościowego w celu utrzymania homeostazy w czasie odpowiedzi odpornościowej. Dotyczy to zwłaszcza odpowiedzi w przebiegu zakażeń i rozwoju nowotworów oraz w wybranych stanach patologicznych. Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe przedstawiają bardzo wysoką wartość naukową i są efektem dobrze zaplanowanej kilkuletniej pracy badawczej. Są oryginalnym osiągnięciem Kandydata, mają charakter nie tylko poznawczy, ale także duże znaczenie praktyczne/kliniczne. Publikacje zaprezentowane w ramach osiągnięcia naukowego mają na celu zwiększenie naszej wiedzy na temat komórkowych szlaków regulacyjnych i mechanizmów zapewniających właściwą kontrolę odpowiedzi odpornościowej. W ocenianym cyklu prac Kandydat skupił się między innymi na ocenie roli receptorów hamujących - CD200R i LAIR1 w regulacji odpowiedzi odpornościowej w przebiegu nowotworów i zakażeń wirusowych. W pierwszej publikacji “Lack of CD200

Enhances Pathological T Cell Responses during Influenza Infection” Dr med. Tomasz Rygiel ocenił efekt całkowitego usunięcia ekspresji receptora CD200, podczas zakażenia wirusem grypy u myszy. Kandydat wykazał, że usunięcie tego receptora i brak regulacji przez CD200R zaostrza przebieg grypy u myszy na skutek zwiększonej odpowiedzi przeciwwirusowej. Natomiast częściowa deplecja limfocytów T prowadziła do namnażania się wirusa i wolniejszej jego eliminacji z organizmu. Tak więc można sądzić, że interakcja CD200-CD200R, jest niezbędna do kontroli aktywności limfocytów T i zapobiega ich zbyt dużej aktywności podczas odpowiedzi przeciwwirusowej. Rolę interakcji CD200-CD200R w czasie zakażenia koronawirusem mysiej żółtaczką (ang. MHV), Kandydat przedstawił również czwartej publikacji cyklu – “CD200 Receptor Controls Sex-Specific TLR7 Responses to Viral Infection.” Badania wykazały, że myszy pozbawione cząsteczki CD200 szybciej usuwały wirusa, co korelowało z wyższym stężeniem IFN typu I, efekty te szczególnie były nasilone u samic. Istotne było stwierdzenie, hamowania ścieżki sygnałowej TLR7 poprzez aktywację CD200R. Wyniki tych badań dotyczące różnic determinowanych przez płeć potwierdzono również w przypadku wirusa grypy. Kolejne publikacje cyklu dotyczyły cząsteczek CD200R lub LAIR-1 i ich roli w regulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej. W drugiej publikacji cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe – “Tumor-expressed collagens can modulate immune cell function through the inhibitory collagen receptor LAIR-1” Kandydat wykazał jeszcze jeden mechanizm ucieczki nowotworu przed układem odpornościowym z wykorzystaniem kolagenów produkowanych przez komórki nowotworowe. Komórki guza wykorzystują kolageny i ligand receptora LAIR-1 do hamowania komórek efektorowych posiadających receptor LAIR-1. W kolejnej trzeciej publikacji “CD200-CD200R signaling suppresses anti-tumor responses independently of CD200 expression on the tumor” Dr med. Tomasz Rygiel wykazał, że myszy pozbawione CD200, są odporne na indukowaną chemicznie karcynogenezę skóry oraz że odrzucanie guza jest hamowane przez aktywowaną CD200 tolerancję immunologiczną. Zmniejszony wzrost guza korelował ze zwiększoną ekspresją cytokin prozapalnych (IL-1 β i IL-6) w komórkach dendrytycznych węzłów chłonnych. Kandydat wraz z zespołem po raz pierwszy udokumentował, że brak sygnalizacji poprzez CD200R hamuje wzrost endogennego guza niezależnie od ekspresji cząsteczki CD200 przez komórki nowotworowe, co być może pozwoli na praktyczne zastosowanie blokady CD200 w leczeniu nowotworów. W kolejnej piątej publikacji pt. “Antitumor Activity of TLR7 Is Potentiated by CD200R Antibody Leading to Changes in the Tumor Microenvironment” w badaniach wykorzystano syntetycznego agonistę receptora TLR7 (R848), który podawano myszom doguzowo. Przeprowadzone doświadczenia wykazały możliwość wpływu na lokalne

mikrośrodowisko guza poprzez stymulację TLR7. Obecność anty-CD200R istotnie zwiększało efekt przeciwnowotworowy. Badania sugerują korzystny wpływ terapii skojarzonej (TLR7 + anty-CD200R), która poprzez zmianę mikrośrodowiska guza istotnie spowolniła progresję nowotworu. W szóstej publikacji oryginalnej pt. “The pro-tumor effect of CD200 expression is not mimicked by agonistic CD200R antibodies” Kandydat z zespołem ocenił rolę aktywacji CD200R w rozwoju syngenicznych nowotworów u myszy. Wykazano, że przeciwciała anty CD200R nie wpływało istotnie na wzrost guza i miało niewielki wpływ na infiltrację komórek układu odpornościowego pochodzenia szpikowego. Natomiast niedobór CD200 powodował zmniejszenie masy komórek czerniaka u myszy. Uzyskane wyniki sugerują, że blokada endogennego liganda CD200 może zapobiec prokancerogennemu działaniu komórek szpikowych CD200R+ w mikrośrodowisku guza, podczas gdy agonistyczne przeciwciała anty-CD200R nie mają wpływu na rozwój guza.

W pracy przeglądowej “CD200R signaling in tumor tolerance and inflammation: A tricky balance” Kandydat omówił różne aspekty interakcji CD200-CD200 (CD200R) w kontekście supresji odpowiedzi przeciwnowotworowej i możliwości wykorzystania jej w terapii. Zwrócił uwagę na istotny klinicznie fakt, że w przypadku nowotworów przebiegających z nasilonym stanem zapalnym, blokada CD200 może skutkować przyspieszeniem wzrostu guza.

Przedstawiony do oceny cykl publikacji składających się na osiągnięcie naukowe, stanowi przekrojową analizę różnych aspektów działania wybranych szlaków regulacyjnych układu odpornościowego. Moja ocena osiągnięcia naukowego jest wysoce pozytywna a dane bibliometryczne potwierdzają spełnienie warunków stawianych przed Kandydatem ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego. Należy podkreślić praktyczne znaczenie uzyskanych wyników, co wnosi nie tylko określone wartości poznawcze, ale ma również ważne znaczenie kliniczne istotne w leczeniu nowotworów i zakażeń wirusowych. Stwierdzam, że Habilitant wykazał się też zdolnością planowania i rozwiązywania ważnych zagadnień naukowych z dziedziny immunologii.

Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz dydaktycznych i zawodowych

Dr med. Tomasz Rygiel jest autorem i współautorem: 26 pełnotekstowych prac naukowych (w tym 7 przedstawionych jako osiągnięcie naukowe). Z w/w 26 prac pełnotekstowych publikacje oryginalne stanowią przewagę – 22 prace (IF= 99,502; 764 pkt MNiSW), a pozostałe 4 to prace poglądowe (IF=17.379; 125 pkt MNiSW). Przed habilitacją opublikował pięć prac oryginalnych o łącznym IF 26,907 (122 pkt MNiSW). Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) w/w opublikowanych prac wg listy Journal Citation Reports wynosi

116,881. Odpowiada to 889 punktom Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Łączna liczba cytowań (bez autocytowań) wg bazy Scopus wynosi 685 a h-index wg bazy Scopus 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 oraz świadczą o ukierunkowaniu jej zainteresowań naukowych. Podobnie jak publikacje składające się na osiągnięcie naukowe tematyka pozostałych prac z dorobku naukowego skupia się wokół regulacji odpowiedzi odpornościowej i rozwoju nowych terapii przeciwnowotworowych. Można mieć nadzieję w/w prace przyczynią się do stworzenia nowych lub modyfikacji już istniejących protokołów terapeutycznych w leczeniu nowotworów. Część publikacji powstała dzięki umiejętności Kandydata do nawiązywania współpracy naukowej. Dr med. Tomasz Rygiel współpracował z polskimi i zagranicznymi jednostkami naukowymi jak i firmami biotechnologicznymi. Przykładem może być jeden z projektów który był realizowany w konsorcjum pomiędzy Warszawskim Uniwersytetem Medycznym i firmą Cellis. Kandydat jest współzałożycielem tej firmy biotechnologicznej. Habilitant brał też udział w badaniach realizowanych we współpracy z dwoma polskimi firmami biotechnologicznymi: Oncoarendi i Selvita i wykonał dla nich kilka ekspertyz. W 2017 stał się współwłaścicielem patentu "Cellular targeted pharmaceutically active substance or label delivery system"- WO2017222398A1. Jego wiedza i doświadczenie naukowe pozwoliły na udział w projektach naukowych finansowanych ze środków Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, NCN, The Dutch Cancer Foundation (NKB/KWF), The Association for International Cancer Research (AICR) oraz Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Kandydat pozyskał 5 grantów naukowych (Homing Plus, IuventusPlus, Sonata, Opus i TeamTech), na łączną kwotę ponad 6 mln PLN. Jednym z interesujących projektów realizowanych przez Kandydata była ocena możliwości wykorzystania makrofagów jako komórkowego nośnika leków przeciwnowotworowych.

Podsumowując pozostały dorobek naukowy stwierdzam, że udział Habilitanta w powstanie tych prac był znaczący. Według mojej opinii ustawowy wymóg wykazania się kandydatkę istotną aktywnością naukową został spełniony.

Habilitant jest cenionym w środowisku immunologów naukowcem co potwierdza fakt, zaproszenia do recenzji grantów oraz udziału w pracach panelów ekspertów: Narodowego Centrum Nauki i Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Był też recenzentem publikacji oryginalnych w czasopismach: PLOS Pathogens, Cancer Letter, Science Translational Medicine, The American Journal of Reproductive Immunology oraz Carcinogenesis. Habilitant

w latach 2008-2011, był członkiem The Dutch Society for Immunology, obecnie od 2016 jest członkiem Klubu Stypendystów Fundacji na rzecz Nauki Polskiej.

Wśród pozostałych osiągnięć zawodowych należy wspomnieć o działalności dydaktycznej Habilitanta, która obejmuje prowadzenie seminariów oraz wykładów z immunologii dla studentów Wydziału Lekarskiego, oraz Wydziału Farmaceutycznego WUM. Był promotorem czterech prac magisterskich (UW, WUM). Był także promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich. Obecnie pełni rolę promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich. W ramach działalności popularyzatorskiej występował w programach radiowych i udzielił też kilku wywiadów m.in. dla Pulsu Biznesu i portalu internetowego biotechnologia.pl.

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. 18 a ust.7 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) w związku z art. 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1669). Osiągnięcie naukowe świadczy o jego zaangażowaniu w pracę naukową co pozwoliło na opracowanie praktycznych wskazówek dotyczących leczenia chorych na nowotwory. Na podstawie dokonanej oceny osiągnięcia i dorobku naukowego mam przyjemność przedłożyć Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wniosek o dopuszczenie Dr med. Tomasza Rygiela do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński
specjalista chorób wewnętrznych,
immunologii klinicznej i zdrowia publicznego
44 79808
Prof dr hab med Jacek Roliński