

Lublin, dnia 8.04.2019 r.

Dr hab. n. med. Ewa Wąsik-Szczepanek
Katedra i Klinika Hematoonkologii
i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Ocena

Osiągnięcia Naukowego i całokształtu dorobku naukowego oraz osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych stanowiących podstawę do ubiegania się
dr n. med. Grzegorza Rymkiewicza o stopień doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie medycyna.

Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej

Pan doktor Grzegorz Rymkiewicz studia lekarskie rozpoczął w 1987r, początkowo na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Poznaniu, a następnie kontynuował je na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie, gdzie w roku 1993 uzyskał dyplom lekarza medycyny. Jednocześnie w latach 1989 – 1990, zaliczył fakultet z zakresu Biologii Molekularnej na Uniwersytecie Warszawskim. W roku 1995 odbył trzymiesięczny staż w Karolinska Institutet w Sztokholmie, w Zakładzie Hematopatologii. W latach 1996-2000 uzyskał najpierw I, a następnie II stopień specjalizacji z patomorfologii. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny został nadany przez Radę Naukową Centrum Onkologii, Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Porównanie badań histopatologicznych i cytometrii przepływowej w diagnostyce chłoniaka z komórek płaszcza” (promotor prof. dr hab. n. med. Jan Walewski). Aktualnie pełni funkcję kierownika Pracowni Cytometrii Przepływowej w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii, Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Ocena aktywności naukowej

Dotychczasowa działalność naukowa dr n. med. Grzegorza Rymkiewicza prawie w całości poświęcona jest chłoniakom, a zwłaszcza im najbardziej agresywnym postaciom. W początkowym okresie Kandydat w szczególny sposób interesował się chłoniakiem z komórek płaszczu (*mantle cell lymphoma*, MCL), któremu poświęcona była również praca doktorska. Był autorem lub współautorem publikacji, których powstanie było możliwe dzięki m.in. analizie immunofenotypowej i histopatologicznej chłoniaka MCL. Jego kompetencje (dzięki uzyskaniu 100% czułości cytometrii przepływowowej w diagnostyce MCL) znalazły uznanie poprzez ustanowienie Kandydata referencyjnym patologiem dla pacjentów z Polski włączanych do międzynarodowych badań sieci *European MCL-network*. Dało to również możliwość udziału w wieloośrodkowych i międzynarodowych programach badawczych, które zaowocowały publikacjami w prestiżowych czasopismach medycznych o światowym zasięgu (*Blood, Blood Journal*). Interesującą część dorobku Kandydata stanowią prace dotyczące chłoniaków o mniejszym stopniu złośliwości- chłoniaka grudkowego, strefy brzeżnej, chłoniaka t.MALT, a także chłoniaka z małych limfocytów B i przewlekłej białaczki limfocytowej oraz mechanizmów ich transformacji w Zespół Richtera. W dorobku dr n. med. Grzegorza Rymkiewicza znajdziemy również publikacje dotyczące diagnostyki cytometrycznej i analizy histopatologicznej płynu mózgowo rdzeniowego u chorych z chłoniakami zlokalizowanymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Dr n. med. Grzegorz Rymkiewicz współtworzył także publikacje związane z określeniem nowych podtypów molekularnych i czynników predykcyjnych raka sutka.

Był kierownikiem (1) i wykonawcą (2) projektów badawczych realizowanych na terenie Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie („Analiza profili mutacji somatycznych w transformacji chłoniaka grudkowego do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B”- kierownik, „Charakterystyka chłoniaka grudkowego z uwzględnieniem epidemiologii i określeniem heterogenności w badaniach translacyjnych”- wykonawca, „Profil ekspresji mikroRNA w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w materiale

archiwalnym z biopsji mózgu pacjentów z chłoniakami ośrodkowego układu nerwowego i nienowotworowymi chorobami neurologicznymi”- wykonawca). Brał udział w wielu międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych. Przewodniczył sesji: Diagnostyka chorób limfoproliferacyjnych z wykorzystaniem cytometru przepływowego w porównaniu z tradycyjnymi metodami histopatologicznymi, na III Zjeździe Polskiego Towarzystwa Cytometrii w Kazimierzu Dolnym. Nawiązał ścisłą współpracę z naukowcami z Department of Pathology, Hematopathology Unit, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona; Institute of Human Genetics, University Hospital Schleswig-Holstein Campus Kiel/Christian-Albrechts University, Kiel, Germany i Institute of Human Genetics, Ulm University and Ulm University Medical Center, Ulm, Germany; Department of Medicine, Division of Hematologic Malignancies & Cellular Therapy, Duke University, Durham, NC, USA. Recenzował 4 publikacje w czasopiśmie *Medical Oncology* oraz jedną w czasopiśmie *Blood Journal*.

Aktualny dorobek naukowy dr n. med. Grzegorza Rymkiewicza obejmuje: 49 publikacji (34 prace oryginalne, 12 opisów przypadków, 2 prace pogładowe, 1 praca popularno-naukowa), 6 rozdziałów w podręcznikach oraz 76 doniesień zjazdowych.

Sumaryczny IF wszystkich prac wynosi 169,229 a sumaryczna liczba punktów MNiSW 1039 pkt. Łączna liczba cytowań wg bazy Web of Science- 983, wyłączając autocytowania- 964 (stan na dzień 17.12.2018). Indeks Hirscha wg bazy Web of Science wynosi 10, wg Scopus 12.

Ocena osiągnięcia naukowego

W rozumieniu art. 16. ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zmianami) podstawą do ubiegania się przez dr n. med. Grzegorza Rymkiewicza o stopień doktora habilitowanego jest cykl powiązanych

tematycznie publikacji (5 prac oryginalnych, 1 krótki raport, 1 rozdział w książce, 3 doniesienia zjazdowe) pod tytułem: „Charakterystyka kliniczno-patologiczna i molekularna *MYC*-negative ‘Burkitt-like lymphoma with 11q aberration’ (BLL,11q), nowej tymczasowej jednostki nozologicznej (WHO 2017); autorski algorytm diagnostyczny oparty o cytometrię przepływową, umożliwiający rozpoznanie BLL,11q w 1,5 godziny od wykonania biopsji cienkoigłowej”.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. Partial trisomy 11, dup(11)(q23q13), as a defect characterizing lymphomas with Burkitt pathomorphology without *MYC* gene rearrangement. *Med Oncol* 2011;28(4):1589-1595
2. Molecular Mechanisms in Malignant Lymphoma Network Project; Berlin-Frankfurt-Münster Non-Hodgkin Lymphoma Group. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of *MYC*-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. *Blood* 2014;123(8):1187-1198
3. miR expression in *MYC*-negative DLBCL/BL with partial trisomy 11 is similar to classical Burkitt lymphoma and different from diffuse large B-cell lymphoma. *Tumour Biol* 2015;36:5377-5388
4. The 11q-gain/loss aberration occurs recurrently in *MYC*-negative Burkitt-like lymphoma with 11 q aberration as well as *MYC*-positive Burkitt lymphoma and *MYC*-positive high grade B-cell lymphoma, NOS. *Am J Clin Pathol* 2017;149(1):17-28
5. A comprehensive flow-cytometry-based immunophenotypic characterization of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration. *Mod Pathol* 2018;31(5):732–743
6. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood* 2018
7. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL., 1st ed. Bremen - London - Boston: UNI-MED Verlag AG edn2011, pp 29-40; rozdział w książce

8. Flow Cytometry and Cytogenetics of Fine Needle Aspiration Biopsy Samples Is a Reliable Method for Diagnosing Burkitt Lymphoma. Evaluation of 78 Cases from a Single-Institution. *Blood* 2014;124:1640-1640
9. Significance of a Critical Set of 11q Chromosome Aberrations for Diagnosis of *MYC* Negative Burkitt Lymphoma. *Blood* 2015;126:2679-2679
10. DA-EPOCH-R Is an Effective Regimen in High Grade B-Cell Lymphoma Defined By Cell-of-Origin, Karyotype and BCL2/*MYC*/BCL6 Status and Expression. *Blood* 2016;128:1754-1754

IF publikacji, wchodzących w skład cyklu wynosi **39,718** a sumaryczna liczba punktów wg MNiSW - **230**.

Chłoniaki będące rozrostami nowotworowymi układu limfoidalnego stanowią w chwili obecnej bardzo ważny problem epidemiologiczny (istotny wzrost zachorowań w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat), diagnostyczny i terapeutyczny. Obejmują one grupę kilkudziesięciu chorób, zróżnicowanych ze względu na przebieg kliniczny i rokowanie, będących z kolei wypadkową znacznego zróżnicowania na poziomie genetycznym. W dzisiejszej rzeczywistości chłoniaki stanowią problem interdyscyplinarny, w który ze względu na różne czynniki (np. na lokalizację) zaangażowani są lekarze wielu specjalności (chirurdzy, neurochirurdzy, hematolodzy, onkolodzy, radioterapeuci). Często już na samym początku biorą oni udział w bardzo istotnym procesie ustalenia właściwego rozpoznania. Ogromny postęp w zakresie terapii chłoniaków, zwłaszcza tych o agresywnym przebiegu spowodował, że daje on szansę wielu chorym na wieloletnie przeżycie bez objawów choroby. Aby móc uzyskać ten efekt, skuteczna chemioterapia musi być poprzedzona szybką i trafną diagnozą. To ona niejednokrotnie decyduje o końcowym wyniku wysiłku i starań dużej grupy lekarzy.

Publikacje wchodzące w skład Osiągnięcia Naukowego Kandydata poprzez analizę kliniczną, patomorfologiczną, cytometryczną, cytogenetyczną i molekularną pozwoliły na opisanie nowego podtypu chłoniaka podobnego do chłoniaka Burkitta (*Burkitt-like lymphoma*, BLL), z aberracją na chromosomie

11 (*BLL,11q*) bez rearanżacji *MYC*. Jego osobistym osiągnięciem jest przedstawienie nowatorskiego algorytmu diagnostycznego, umożliwiającego diagnostykę różnicową *BLL,11q* z BL i HGBL oraz DLBCL,NOS w ciągu 1,5 godziny. Dr n. med. Grzegorz Rymkiewicz był współautorem opartej na 4 przypadkach zdiagnozowanych w Centrum Onkologii w Warszawie publikacji, opisującej po raz pierwszy na świecie, nieznana wcześniej postać chłoniaka podobnego do chłoniaka Burkitta bez rearanżacji genu *MYC*. W kolejnej, już na większej grupie przypadków w ramach szerokiej współpracy międzynarodowych badaczy, scharakteryzowano molekularnie (między innymi, za pomocą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy z oceną polimorfizmu pojedynczych nukleotydów) powtarzalne zmiany na długim ramieniu chromosomu 11, jako *11q-gain/loss*. Stanowiło to podstawę do włączenia w 2017r chłoniaka podobnego do BL z *11q-gain/loss* do zaktualizowanej klasyfikacji WHO, jako chłoniaka podobnego do chłoniaka Burkitta z aberracją 11q. W dalszych pracach porównywano ekspresję miRNA w *BLL,11q* z innymi agresywnymi chłoniakami wywodzącymi się z komórki B. Poprzez wykazanie podobieństwa w poziomie ekspresji badanych miRNA i dwóch wybranych genów w BL i *BLL,11q*, różniących się od tych w DLBCL,NOS, zasugerowano możliwość występowania wspólnej wyjściowej komórki ośrodków rozmnażania, z której powstaje BL i *BLL,11q*. Wykazano również unikalny immunofenotyp *BLL,11q* w badaniach cytometrycznych i immunohistochemicznych. Scharakteryzowano heterogenność molekularną aberracji *11q-gain/loss*, jako *critical set of 11q aberration* (istnienie równoczesne 3 zmian w obrębie 11q) i *non-critical set of 11q aberration* (kiedy nie występuje chociażby jedna ze zmian), wskazując jednocześnie na fakt, że aberracja *11q-gain/loss* nie jest swoista wyłącznie dla *BLL,11q*, ale występuje również rzadko w BL (poza typową rearanżacją *MYC*) i w części przypadków, które obecnie klasyfikujemy jako HGBL. Okazało się również, że nie można również wykluczyć jej występowania w nielicznych przypadkach DLBCL, NOS.

Prace Osiągnięcia Naukowego potwierdziły dużą wartość oceny nadekspresji antygenu CD38 (CD38^{higher}) na komórkach BL w porównaniu do ekspresji tej cząsteczki na prawidłowych limfocytach T w badaniu cytometrycznym, będącej wykładnikiem rearanzacji *MYC* i jednocześnie najprostszym oraz najszybszym sposobem jej wykrywania w rutynowej diagnostyce nowotworów układu chłonnego. A jak słusznie zauważa Kandydat, potwierdzenie rearanzacji *MYC* jest obecnie kluczowym elementem diagnostyki i strategii terapeutycznych agresywnych chłoniaków B-komórkowych. Badanie cytometryczne oferuje więc stosunkowo proste i łatwo dostępne różnicowanie tej grupy nowotworów, po uzyskaniu materiału z biopsji cienkoigłowej.

Publikacje wchodzące w skład Osiągnięcia Naukowego są wieloautorskie, co świadczy o umiejętności pracy Kandydata w zespołach badawczych i uznaniu przez ich członków jego dużych kwalifikacji i szerokich umiejętności (samodzielne wykonywanie biopsji cienkoigłowych, ocena histopatologiczno-immunohistochemiczna, badania cytometryczne).

Ocena dorobku organizacyjnego i dydaktycznego

Dr n. med. Grzegorz Rymkiewicz jest członkiem krajowych i międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych (Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, *European MCL Network*, Polska Unia Onkologii, Polskie Towarzystwo Cytometryczne). Był wykonawcą i referencyjnym patomorfologiem programu *European MCL Network*, członkiem Konsorcjum (projekt NCN) utworzonym między Politechniką Wrocławską, Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu a Centrum Onkologii w Warszawie. Brał udział w realizacji Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (tytuł grantu: „Komórki macierzyste w powstawaniu i ekspansji nowotworów. Opracowanie nowych strategii leczniczych opartych o eliminację komórek macierzystych nowotworu”) oraz grantu MNiS pt. ”Przydatność oceny poziomu ekspresji mikroRNA-155 dla różnicowej diagnostyki chłoniaka Burkita oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B”.

Prowadził kursy atestacyjne CMKP dla hematologów w zakresie diagnostyki chłoniaków i białaczek oraz kursy specjalizacyjne dla patomorfologów. Brał udział w corocznych spotkaniach polskiej edycji *Lymphoma forum of Excellence*, LyFE dla lekarzy klinicystów; *Lymphoma forum of Excellence Pathology*, LyFE dla lekarzy patomorfologów. Kandydat współpracował z grupami badawczymi takimi jak: *The European LeukemiaNet*, *EORTC Lymphoma Group*, *The European Myeloma Network*, *The European MCL Network*. Organizował i prowadził cotygodniowe kominki patologiczne dla lekarzy Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii Instytut im. M. Curie-Skłodowskiej w zakresie kształcenia lekarzy klinicystów w korelowaniu obrazu kliniczno-patologiczno-cytogenetycznego chorych leczonych w Klinice, wspólnie ustalając indywidualne i optymalne postępowanie terapeutyczne.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że dr n. med. Grzegorz Rymkiewicz jest w pełni przygotowany do samodzielnej pracy naukowej i dydaktycznej. Bardzo wysoko oceniam ogólną aktywność naukową Kandydata zwłaszcza w części stanowiącej Osiągnięcie Naukowe, które ma charakter nowatorski i wnosi istotne wartości do nauki i co również istotne, do codziennej praktyki klinicznej. Duże uznanie budzi również zaangażowanie w pracę szkoleniowo- dydaktyczną oraz współpraca z licznymi ośrodkami zagranicznymi, która zaowocowała publikacjami w międzynarodowym piśmiennictwie o wysokim współczynniku oddziaływania. Dr n. med. Grzegorz Rymkiewicz jest uznanym i cenionym w środowisku hematologów i onkologów specjalistą z zakresu diagnostyki chłoniaków. Po analizie dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz przebiegu pracy zawodowej przedkładam Radzie Naukowej Centrum Onkologii- Instytutu im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr n. med. Grzegorza Rymkiewicza do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna.

Ewa Kosińska-Sachy.