



Lublin, dnia 05.11.2019.

Recenzja

**dorobku naukowego i dydaktyczno-organizacyjnego oraz osiągnięcia naukowego pt.
"Immunomodulacja i działanie prozapalne jako element uboczny stosowanych terapii:
indukcja nadwrażliwości"**

dr n. med. Przemysław Zdziarskiego

Przebieg kariery zawodowej i naukowej dr Przemysław Zdziarskiego

Dr n. med. Przemysław Zdziarski w 1996r. ukończył Wojskową Akademię Medyczną w Łodzi z wynikiem dobrym i wyróżnieniem za działalność w Studenckim Towarzystwie Naukowym, w którym współtworzył Koło Alergologii oraz Koło Immunologii Klinicznej. Dzięki działalności w kołach naukowych opracował pierwsze publikacje oryginalne opublikowane w Biuletynie Wojskowej Akademii Medycznej i poświęcone antybiotykoterapii i nadwrażliwości na penicylinę. Zagadnienia te były także przedmiotem zainteresowania Przemysław Zdziarskiego podczas studiów doktoranckich w Katedrze Patofizjologii, Katedrze i Zakładzie Patofizjologii i Immunologii Klinicznej WAM w Łodzi pod kierunkiem prof. dr hab. Henryka Tchórzewskiego oraz prof. dr hab. Krzysztofa Zemana. Badania były finansowane w ramach grantu promotorskiego Komitetu Badań Naukowych nr 4P05A 049 17. Stopień doktora nauk medycznych z wyróżnieniem za najlepszą pracę doktorską pt. „Badania nad mechanizmami nadwrażliwości na penicylinę i inne beta-laktamy” dr Zdziarski otrzymał w 2002 roku na wydziale Lekarskim WAM w Łodzi.

W latach 2002-2005 dr Przemysław Zdziarski został Wojskowym Inspektorem Sanitarnym, a następnie, przy narastaniu zagrożenia bioterrorystycznego, organizował i kierował Zespołem Rozpoznania Biologicznego Sił Zbrojnych RP (odznaczony brązowym medalem Siły Zbrojne w Służbie Ojczyzny). Odbýwał także staż specjalizacyjny w Katedrze i

Klinice Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W tym czasie uzyskał specjalizację z chorób zakaźnych (I stopień w 1999 roku, II stopień w 2003 roku pod kierunkiem prof. dr hab. Krzysztofa Simona). W latach 2005-2015 był związany z Dolnośląskim Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku i Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej we Wrocławiu, gdzie odbywał staż specjalizacyjny z immunologii klinicznej (specjalizację w dziedzinie immunologii klinicznej uzyskał w roku 2006 pod kierunkiem prof. dr hab. Andrzeja Lange). W tej instytucji dr Zdziarski był Kierownikiem Komitetu i Zespołu Zwalczania Zakażeń Szpitalnych oraz lekarzem Poradni i Oddziału Immunologii. Obecnie jest pracownikiem Oddziału Onkologii Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc oraz specjalistą Wojskowego Instytutu Techniki Inżynieryjnej.

Dr Zdziarski, oprócz projektu promotorskiego KBN, był wykonawcą projektu Unii Europejskiej w Programie Operacyjnym Innowacyjna Gospodarka pt. „Promieniowce i inne rzadkie drobnoustroje” realizowanego przez Wrocław Research Center EIT w ramach programu „Biotechnologies and advanced medical technologies – BioMed” (POIG 01.01.02-02-003/08-00) wspólnie z Zakładem Immunologii Chorób Zakaźnych Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej. Był głównym wykonawcą odpowiedzialnym za nadzór nad badaniami mikrobiologicznymi w projektach „Filtr FPW-50 i FPW-350, mobilne Laboratorium Badania Jakości Wody” realizowanych przez Ministerstwo Obrony Narodowej w latach 2013-2015 w ramach zadań zleconych WITI.

Podsumowując tą część oceny dorobku Kandydata należy podkreślić różnorodność zainteresowań i doświadczeń w pracy zawodowej i naukowej dr Zdziarskiego. Kandydat ukierunkowuje swoją karierę naukową na badania związane z immunologią chorób zakaźnych oraz zagadnieniom antybiotykoterapii, a także szeroko pojętym problemom ryzyka występowania chorób zakaźnych, niedoborów odporności oraz immunologicznym powikłaniom stosowanych terapii chorób zakaźnych i niedoborów odporności. Realizacja tych tematów badawczych była możliwa m. in. dzięki wykonywaniu przez Habilitanta projektu promotorskiego KBN oraz projektu UE POIG.

Ocena osiągnięć organizacyjnych i dydaktycznych dr Przemysława Zdziarskiego

Dr Przemysław Zdziarski jest członkiem Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, European Society for Immunodeficiency (ESID) oraz Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Organizował i kierował Zespołem Rozpoznania Biologicznego Sił Zbrojnych RP. W ramach pracy zawodowej w tym Zespole dr Zdziarski był współautorem zgłoszenia patentowego nr 792/2015, 21.05.2015 pt. „Laboratorium oceny jakości wody” (A Laboratory For Assessing Water Quality) oraz dwóch wynalazków objętych ochroną patentową (nr prawa ochronnego 67735 „Filtr do oczyszczania wody” oraz P.409335 „Laboratorium oceny jakości wody”). Wynalazki te umożliwiają skuteczniejszą ochronę ludności i żołnierzy, w sytuacji gdy woda jest skażona, przede wszystkim mikrobiologicznie, i istnieje głęboki deficyt źródeł wody.

Dr Zdziarski brał udział w tworzeniu i opisanu jednolitych grup pacjentów oraz tworzeniu koszyka świadczeń gwarantowanych na zlecenie Ministra Zdrowia Zbigniewa Religi w 2006 roku. 2016 roku brał udział w obradach Sejmowej Komisji ds. Praw Pacjenta, na której przedstawił sprawozdanie z aktualnej sytuacji pacjentów dorosłych.

Był badaczem w czterech wieloośrodkowych badaniach klinicznych finansowanych przez firmy farmaceutyczne, przy czym w dwóch z tych badań był głównym badaczem. Badania te ściśle związane były z zainteresowaniami naukowymi Kandydata i dotyczyły m. in. profilaktyki zachorowania na grypę dzięki stosowaniu preparatu oseltamivir, leczeniu niedoborów odporności oraz stosowaniu podskórnych immunoglobulin u chorych z niedoborami odporności, a także leczenia limfoidalnego zapalenia płuc rytuksymabem. Uczestniczył też w jednym badaniu inicjowanym przez badaczy przy wsparciu firmy Roche, dotyczącym leczenia zespołu sztywności uogólnionej.

Dr Zdziarski odbył kilka krótkoterminowych pozaspecjalizacyjnych staży w polskich ośrodkach naukowych i klinicznych, w tym w Instytucie Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni (staż z diagnostyki i leczenia chorób tropikalnych) i Zakładzie Cytologii Klinicznej CEM w Warszawie (staż z cytometrii przepływowej w diagnostyce schorzeń immunologicznych i limfoproliferacyjnych).

Recenzował artykuły na potrzeby czasopism posiadających Impact Factor, które publikują teksty na temat infekcji oraz transplantologii.

Dr Przemysław Zdziarski wygłosił 13 wykładów na warsztatach edukacyjnych lub konferencjach naukowych oraz 7 wykładów na kursach specjalizacyjnych z immunologii klinicznej. Współorganizował kursy specjalizacyjne z immunologii klinicznej w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej we Wrocławiu. Sprawował opiekę nad stażami 3 studentów weterynarii i 6 studentów medycyny w Woskowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej i Wojskowym Ośrodku Medycyny Prewencyjnej. Jest kierownikiem specjalizacji jednego lekarza w Dolnośląskim Centrum Transplantacji Komórkowych oraz sprawował opiekę nad 15 lekarzami i jednym diagnostą laboratoryjnym w czasie staży cząstkowych z immunologii klinicznej w tym ośrodku.

W tej części oceny dorobku Kandydata na pierwszy plan wysuwa się jego działalność organizacyjna jako Kierownika Zespołu Rozpoznania Biologicznego Sił Zbrojnych RP (w tym stworzenie kilku patentów). Jednak dorobek dydaktyczny dr Zdziarskiego jest bardzo skromny i ogranicza się do wykładów edukacyjnych na sporadycznych konferencjach i warsztatach, wykładów na kursach specjalizacyjnych, organizacji kursu specjalizacyjnego oraz opieki nad lekarzami będącymi na stażach kierunkowych w trakcie specjalizacji. Kandydat jest opiekunem tylko jednego stażysty w trakcie specjalizacji z immunologii klinicznej. Nie pełnił roli promotora pomocniczego w otwartych przewodach doktorskich. Nie prowadził regularnych zajęć ze studentami. Nie przebywał także (poza stażami specjalizacyjnymi) na długich stażach naukowych w ośrodkach polskich i zagranicznych.

Ocena dorobku naukowego dr Przemysława Zdziarskiego

Z oceny bibliometrycznej dorobku naukowego dr Przemysława Zdziarskiego wynika, że jest on pierwszym autorem lub współautorem 27 oryginalnych i poglądowych prac naukowych oraz opisów przypadków (w większości z nich jest pierwszym autorem) opublikowanych w polskich i zagranicznych czasopismach. 4 prace oryginalne zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się na Liście Filadelfijskiej, a ich sumaryczny IF wynosi 21,022. Pozostałe 9 prac oryginalnych zostało opublikowanych w czasopismach bez IF. Wśród opisów przypadków 4 opublikowano w czasopismach z IF, a 5 – w czasopismach bez impact factor. Dr Zdziarski jest też autorem 5 prac poglądowych oraz jednego listu do redakcji opublikowanych w mniej renomowanych czasopismach, a także 4 pełnotekstowych

referatów opublikowanych w międzynarodowych materiałach zjazdowych. Uczestniczył czynnie, prezentując doniesienia ustne i plakatowe, w 16 konferencjach zagranicznych i 2 zjazdach krajowych. Za swoje prace ogłoszone na kongresach naukowych otrzymał liczne nagrody. Sumaryczny Impact Factor dr Przemysława Zdziarskiego wynosi 31,634 pkt (w tym 11,702 pkt za cykl 5 prac będących szczególnym osiągnięciem naukowym). Suma punktów MNiSW dla prac opublikowanych przez Habilitanta wynosi 351 (w tym 135 za cykl 5 prac będących szczególnym osiągnięciem naukowym). Indeks Hirscha Kandydata wynosi 3 wg WoS, a liczba cytowań bez autocyowań – 46.

Pierwszy okres działalności naukowej dr Zdziarski rozpoczął już w czasie studiów w kole naukowym w Zakładzie Immunologii Klinicznej WAM w Łodzi. Badania swoje kontynuował w ramach pracy doktorskiej, która dotyczyła pierwotnej odpowiedzi immunologicznej na leki i hapteny. Zajmował się przed wszystkim penicyliną benzylową – najstarszym z antybiotyków. Badania te były interdyscyplinarne i dotyczyły mechanizmów działania antybiotyków w aspekcie biochemicznym, mikrobiologicznym i klinicznym (publikacje w Diagn Lab, Acta Pol Pharm, Wiad Lek, Pol J Microbiol, Polski Merkuriusz Lekarski). Badania dr Zdziarskiego obejmowały również obserwacje związane z nadużywaniem antybiotyków, antybiotykoporności, zakażeń wewnątrzszpitalnych i przedostawaniem się antybiotyków do środowiska (publikacja Acta Microbiol Pol). Kolejnym aspektem realizowanych badań była analiza rozwoju odpowiedzi immunologicznej na adiuwanty bakteryjne i nośniki antybiotyków, takich jak białka wiążące penicylinę oraz rozwoju tolerancji immunologicznej związanej z anergią klonalną i upośledzeniem produkcji interleukiny 2 i jej oddziaływania na limfocyty. Prace te były prezentowane na Światowych Kongresach Immunologii, między innymi w Sztokholmie i Montrealu.

Po okresie współpracy z Zakładem Immunologii Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, dr Zdziarski rozpoczął współpracę z Wojskowym Instytutem Techniki Inżynierskiej we Wrocławiu. Pracował nad poprawą efektywności filtrów do wody (zarówno małe filtry FP-50, jak i takie o wydajności 2000l/h). Prace te prowadzone są do chwili obecnej w oparciu o niestandardową metodykę, zarówno dla szerokiego problemu „woda dla Afryki”, jak też w odniesieniu do problemu, który w ostatnich latach (wysokie temperatury, niskie opady) dotyka Polskę.

Praca naukowa w Dolnośląskim Centrum Transplantacji Komórkowych zaowocowała opracowaniem zagadnień klinicznych dotyczących leczenia posocznicy (publikacja w Polskim Merkuriuszu Lekarskim) oraz bezpieczeństwa stosowania szczepień (doniesienie dotyczące zespołu Lyell'a). Ponadto dr Zdziarski zajmował się medycyną regeneracyjną (przeszczepy szpiku), zakażeniami oportunistycznymi po przeszczepach szpiku oraz rzadko rozpoznawanymi w Polsce chorobami o podłożu zapalnym jak zespół sztywności uogólnionej (publikacja w Medicine) i ich leczeniem.

Te doświadczenia naukowe dr Zdziarski kontynuuje obecnie w ramach pracy w Dolnośląskim Centrum Chorób Płuc, gdzie zajmuje się głównie zagadnieniami związanymi z rozpoznawaniem i leczeniem wtórnych niedoborów odporności i immuno-onkologią. W tym czasie dr Zdziarski brał także udział w wieloośrodkowym badaniu klinicznym, którego efektem jest wysoko impaktowany artykuł pt. „A case of Stiff Person Syndrome: immunomodulatory effect of benzodiazepines successful rituximab and tizanidine therapy”, który ukazał się w World Biomedical Frontiers. Innym tematem poruszonym przez dr Zdziarskiego jest wykazanie, że wynaleziony w latach trzydziestych model biernego przeniesienia anafilaksji (tzw. reakcja Prausnitza i Küstnera) ma swój odpowiednik w klinice. Pomimo bardzo krótkiego okresu półtrwania reagin w surowicy, ich tkankowa obecność sięga roku i dłużej, modyfikując komórki odpornościowe. Praca ta była prezentowana na II Europejskim Kongresie Immunologii i została wyróżniona poprzez druk w okolicznościowej monografii. Rok później został opublikowany przez dr Zdziarskiego opis zespołu Good'a – niedoboru odporności występującego u chorych na grasiczaki (publikacja w Immunome Research). Zainteresowania naukowe dr Zdziarskiego skupiają się obecnie także na powikłaniach infekcyjnych u chorych ze współistnieniem różnych nowotworów oraz u chorych na raka płuca. Nakładanie się infekcji na choroby nowotworowe jest jedną z głównych przyczyn wysokiej śmiertelności. Jest to szczególnie istotne w kontekście wchodzącej do terapii onkologicznej nowoczesnej immunoterapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontroli.

Na podstawie przedstawionej analizy, można stwierdzić, że dorobek naukowy dr Przemysława Zdziarskiego, poza szczególnym osiągnięciem naukowym, jest dość duży, ale w większości ma znaczenie lokalne. Najwyżej impaktowana praca, która ukazał się w World Biomedical Frontiers jest wynikiem badania klinicznego i dr Zdziarski jest w niej jednym z wielu autorów. Pozostałe prace powstawały nieregularnie, a najstarsze z nich (z czasów

doktoratu dr Zdziarskiego, który uzyskał w 2001 roku) w większości utraciły już aktualność. Mimo to zwraca uwagę konsekwencja w wyborze tematów badawczych. Nadal Habilitant koncentruje się na zagadnieniach związanych z infekcjami i ich wpływem na układ immunologiczny m. in. u chorych na nowotwory. Wiele z bardziej współczesnych badań dr Zdziarskiego opublikowanych w formie doniesień zjazdowych doczekało się nagród na zagranicznych konferencjach naukowych.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o tytuł dr habilitowanego

Do oceny przedstawiono monotematyczny cykl prac zatytułowany „Immunomodulacja i działanie prozapalne jako element uboczny stosowanych terapii: indukcja nadwrażliwości”, który obejmuje 3 publikacje oryginalne i dwa opisy przypadków z lat 2006 oraz 2016-2019. Dr Przemysław Zdziarski jest pierwszym autorem wszystkich z nich. Cztery artykuły ukazywały się w indeksowanych pismach anglojęzycznych o łącznej punktacji IF – 11,702 pkt. Jeden ukazał się w polskim czasopiśmie. Sumaryczna punktacja MNiSW wynosi 135 pkt.

Najstarsza praca pt. „Penicylina benzylowa jako efektor allosteryczny”, która ukazała się w Wiadomościach Lekarskich w 2006 roku udowadnia po raz pierwszy wiązanie się penicyliny nie tylko z typowymi białkami osocza, ale również enzymami, co może być źródłem zmian reakcji kaskadowych (hemostaza), czy też inhibicji niekompetycyjnej enzymów. Badania te były realizowane w ramach projektu promotorskiego KBN.

W drugim artykule pt. „A Case of Stiff Person Syndrome: Immunomodulatory effect of benzodiazepines: successful rituximab and tizanidine therapy” opublikowanym w czasopiśmie Medicine (IF: 2.133, MNiSW: 40.000) w 2015 dr Zdziarski opisał i udokumentował zjawisko tachyfilaksji i zmniejszenia się efektu terapeutycznego benzodwiazepin w rzadkim zespole autoimmunizacyjnym promowania reakcji i syntezy przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego. Stwierdził, że autoagresja w cukrzycy i SPS jest procesem odwracalnym, a tym samym leczenie immunosupresyjne pozwala na przywrócenie prawidłowej glikemii. Natomiast, benzodwiazepiny przez stymulację ekspresji GAD65 mogą pobudzać syntezę autoprzeciwciał. Praca ta została

wyróżniona przez międzynarodowe gremium w ramach World Biomedical Frontiers, co stało się zapewne przyczynkiem do udziału dr Zdziarskiego w badaniu klinicznym, którego wyniki ukazały się także tym czasopiśmie.

Kolejna praca pt. „Passive blood anaphylaxis: subcutaneous immunoglobulins are a cause of long-lasting passive anaphylactic reaction” opublikowana w *Allergy Asthma Clin Immunol* (IF: 2.05, MNiSW: 20.000) z 2017 roku poświęcona jest wykazaniu, że wynaleziony w latach trzydziestych eksperymentalny model biernego przeniesienia anafilaksji (tzw reakcja Prausnitza i Küstnera) ma swój odpowiednik w klinice. W pracy tej dr Zdziarski udowodnił, że podskórne immunoglobuliny nie stanowią leku w klasycznym tego słowa znaczeniu. Są środkami krwiopochodnymi, transfuzyjnymi i niebioekwiwalentnymi. W przeciwieństwie do zwykłych leków, mimo krótkiego półokresu w surowicy (wynosi on około 1-2 dni), nie podlegają całkowitej eliminacji (metabolicznej, czy wydalniczej) z ustroju, wywołując swoje efekty prozapalne nawet po miesiącach i latach. Nowym elementem było wykrycie składników zawartych w komercyjnym preparacie Subcuvia, które odpowiadają za reakcje anafilaktyczne, reakcję Arthusa i odczyn Coombsa. Taka pasywna reakcja niesie za sobą szereg konsekwencji tak dla pacjentów, jak dla systemu monitorowania działań ubocznych, który zgodnie z obecnie obowiązującą terminologią wydaje się być do takiego scenariusza zupełnie nieprzygotowany. Praca była wielokrotnie cytowana oraz wybrana jako doniesienie poświęcone działaniom ubocznym ważne w skali światowej przez prestiżowe czasopismo *Reactions* (2017).

Czwartym artykułem włączonym do osiągnięcia jest praca pt. „CMV-specific immune response - new patients, new insight: central role of specific IgG during infancy and long-lasting immune deficiency after allogenic stem cell transplantation” opublikowana w *International Journal of Molecular Sciences* (IF: 3,687, MNiSW: 30.000) w 2019 roku. Artykuł udowadnia, że nie brak wzrostu miana przeciwciał IgG przeciwko CMV, ale stopniowe zmniejszanie poziomu biernie pozostającego, resztkowego IgG stanowi wykładnik reaktywacji CMV. To pozwoliło na opisanie po raz pierwszy i wyznaczenie miana ochronnego przeciwciał IgG anty-CMV. Niezależnie od wpływu na odporność komórkową procedura transplantacyjna i zastosowanie ATG skutkowały limfopenią, w której na czoło odpowiedzi na CMV i wydzielanie interferonu wysuwały się komórki NK.

Ostatni artykuł „Lymphoid interstitial pneumonia in common variable immune efficiency – case report with disease monitoring in various therapeutic options: pleiotropic effects of rituximab regimens” ukazał się w Front Pharmacol (IF: 3.831, MNiSW: 40.000) w 2019 roku. W pracy wykazano po raz pierwszy pleiotropowe działanie rytuksymabu na różne populacje limfocytów spoza komórek B. Wpływ ten był zależny od dawki leku.

Należy podkreślić konsekwencję wyboru tematów do osiągnięcia naukowego pt. „Immunomodulacja i działanie prozapalne jako element uboczny stosowanych terapii: indukcja nadwrażliwości”. Badania były realizowane przede wszystkim w oparciu o obserwacje kliniczne. Wyniki zaprezentowanych prac mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej w monitorowaniu działań niepożądanych różnych terapii, m. in. w leczeniu niedoborów odporności oraz infekcji.

Podsumowanie

Podsumowując całokształt działalności naukowej, organizacyjnej i dydaktycznej oraz ocenę osiągnięcia naukowego pt. „Immunomodulacja i działanie prozapalne jako element uboczny stosowanych terapii: indukcja nadwrażliwości” stwierdzam, że dr Przemysław Zdziarski jest osobą, która konsekwentnie realizuje swoje zainteresowania naukowe i stworzył jednolite osiągnięcie naukowe o międzynarodowym zasięgu (z wyjątkiem pierwszej pracy, która ukazała się w lokalnym czasopiśmie i w 2006 roku). Ponadto Habilitant ma duże i różnorodne doświadczenie organizacyjne oraz zawodowe. Jednak istotne publikacje włączone do osiągnięcia naukowego powstały w ostatnich 3 latach. Prace powstałe po uzyskaniu przez Kandydata stopnia doktora do roku 2016 są w większości mało znaczące i ukazały się w polskich czasopismach lub jako doniesienia zjazdowe. Jedną z najważniejszych prac tego okresu, w której dr Zdziarski jest współautorem i nie została włączona do osiągnięcia naukowego, zawiera wyniki badania klinicznego, a udział Kandydata w tym badaniu, sądząc z miejsca wśród współautorów, był niewielki. Przekłada się to na niską liczbę cytowań prac dr Zdziarskiego (47) i niski indeks Hirscha (3), co świadczy o słabym oddziaływaniu prac dr Zdziarskiego na pracę innych naukowców. Ponadto dr Zdziarski ma małe doświadczenie dydaktyczne, w tym przede wszystkim nie pełnił funkcji promotora pomocniczego w otwartym przewodzie doktorskim. Nie odbył także żadnego stażu zagranicznego.

Mimo tych uwag pozytywnie oceniam dorobek i osiągnięcie naukowe dr Przemysława Zdziarskiego i przedkładam Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie wniosek o dopuszczenie go do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

1124262 Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk
lekarz chorób wewnętrznych
specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej
specjalista laboratoryjnej immunologii medycznej