

Wrocław, 15.11.2016r.

Prof. zw. dr hab. Włodzimierz Jarmundowicz
Kierownik Katedry i Kliniki Neurochirurgii
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OCENA

dorobku naukowego, osiągnięć w pracy dydaktycznej, szkoleniowej i organizacyjnej **dr n. med. Mirosława Janowskiego**, przygotowana zgodnie z decyzją Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów z dnia 10.10.2016r. w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego dr hab. w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Oceny dokonałem w oparciu o przesłane mi dokumenty w formie elektronicznej (płyta CD): autoreferat w języku polskim i angielskim, inne osiągnięcia naukowe wraz z analizą bibliometryczną w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstaniu prac objętych cyklem habilitacyjnym, analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę IMDiK PAN, życiorys oraz kopię dyplomu doktora nauk medycznych.

I . Podstawowe informacje o Kandydacie do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Doktor nauk medycznych Mirosław Janowski urodził się 11.10.1975 r. w Głowaczewie w województwie mazowieckim. Jest Absolwentem Wydziału

Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, którą ukończył w 2001r. Jest również Absolwentem Wydziału Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego, który ukończył w roku 2001, uzyskując dyplom magistra psychologii. Staż podyplomowy odbywał w latach 2002-2003 w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Warszawie. W latach 2003-2009 pracował jako asystent w Klinice Neurochirurgii WUM w Warszawie. Od 2003 r. do chwili obecnej jest zatrudniony w wymiarze ½ etatu w Zakładzie Neurobiologii Naprawczej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Warszawie. Od 2009 r. do chwili obecnej zatrudniony jest również w wymiarze ½ etatu w Zespole Badawczo-Lecznicznym Neurochirurgii IMDiK PAN w Warszawie. W latach 2009-2011 był zatrudniony w wymiarze ½ etatu w Klinice Neurochirurgii Szpitala Bielańskiego w Warszawie. Od lutego 2011 r. do maja 2012r. odbywał staż podoktorski w John Hopkins University w Baltimore, USA, a od maja do grudnia 2012r. był instruktorem w tymże ośrodku. Od grudnia 2012r. do chwili obecnej jest zatrudniony jako Assistant Profesor w John Hopkins University w Baltimore, USA. Specjalizację drugiego stopnia z neurochirurgii uzyskał w 2009 r. W 2010r. uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych, na podstawie obrony pracy doktorskiej p.t. „Neurotransplantacje ludzkich, neutralnych komórek macierzystych oraz analiza czynników warunkujących ich migrację”. W latach 2000-2008 odbył liczne (9) staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach. W ośmiu przypadkach były to staże w ośrodkach neurochirurgicznych, przede wszystkim w USA, ale także Niemczech oraz Indiach.

II. Ocena dorobku naukowego kandydata do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

A. Parametryczna ocena całości dorobku naukowego.

Doktor nauk medycznych Mirosław Janowski jest autorem, bądź współautorem 42 pełnotekstowych prac oryginalnych, publikowanych w renomowanych czasopiśmie o wysokim współczynniku Impact Factor. Trzydzieści prac ma IF powyżej 4.0. w tym są dwie prace o współczynnikach IF odpowiednio 23.565 i 12.888. Jest autorem trzech prac publikowanych w czasopiśmie bez IF., pięciu rozdziałów w podręcznikach międzynarodowych i jednego rozdziału w

podręczniku krajowym. Łączna punktacja IF wynosi 174.148 zaś punktacja KBN/MNiSW wynosi 1257. Dr n. med. jest autorem 115 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych oraz czterech ze zjazdów krajowych. Jeżeli dodać IF związany z listami do redakcji czasopism łączny IF wzrasta do 176.725 zaś punktacja KBN/MNi SW do 1269. . W szesnastu pracach dr n. med. Mirosław Janowski jest pierwszym autorem, w pozostałych jego udział jest znaczący. Liczba cytowań wg Web of Science All Database 1.2004- 2016 wynosi 435, zaś bez autocytowań 376. Indeks Hirscha wynosi 12.

B. Szczegółowa ocena dorobku naukowego Habilitanta.

B.1. Ocena dorobku naukowego, wskazanego jako osiągnięcie naukowe.

Tytuł osiągnięcia naukowego: „Optymalizacja metody przeszczepiania komórek do ośrodkowego układu nerwowego w modelach zwierzęcych z wykorzystaniem obrazowania wielomodalnego”.

Podstawą osiągnięcia jest monotematyczny cykl publikacji . Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem siedmiu prac naukowych, w tym sześciu prac oryginalnych i jednej pracy pogładowej. Prace zostały opublikowane w renomowanych, specjalistycznych czasopismach, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports o sumarycznym współczynniku IF wynoszącym 59.199, punktacji KBN/MNiSW 289 i liczbie cytowań 73. W pięciu pracach Habilitant jest pierwszym autorem, w jednej pracy drugim autorem i w jednej pracy – ostatnim autorem.

Podstawową i wspólną cechą tych prac jest poszukiwanie najbardziej efektywnych sposobów przeszczepiania komórek do ośrodkowego układu nerwowego, zarówno pod kątem wyboru dróg podaży i technicznych aspektów tj. np. szybkość przeszczepiania i liczba przeszczepianych komórek. Dużo uwagi Habilitant poświęca ocenie żywotności komórek w czasie po przeszczepieniu jak i monitorowaniu miejsc zasiedlanych przez komórki. W omówieniu celu naukowego osiągnięcia Autor w sposób zwięzły, ale wystarczająco jasny i zrozumiały przedstawił swój punkt widzenia na temat terapii komórkowych w niektórych chorobach ośrodkowego układu nerwowego. Nie sposób nie zgodzić się z Jego uwagami, jak choćby z tą, że wprowadzone do organizmu komórki nie zastępują obumarłych, ale wykazują szereg innych, pozytywnych działań,

w tym np. zahamowanie apoptozy. Autor stwierdza, że aby terapia komórkowa była skuteczna, musi być wystarczająco powtarzalna, co dopiero może upoważniać do opracowania odpowiednich algorytmów. Takie podejście świadczy o dużej dojrzałości poglądów Habilitanta z niezbędną dozą krytycyzmu tak konieczną w dobie rozpowszechniania się, często w sposób niekontrolowany terapii komórkowych. Wszystkie prace zaliczone do osiągnięcia naukowego zostały szczegółowo zaplanowane, a użyte metody badawcze właściwie dobrane. Interesującą jest ewolucja podejścia do metodologii badań w trakcie jego trwania w oparciu o ocenę uzyskiwanych wyników. Widoczne jest to w pracy oznaczonej nr 4 wykazu publikacji. W pracy tej Habilitant wykazał się niezwyklej dociekliwością w wyjaśnianiu mechanizmu powstawania udarów niedokrwiennych w następstwie dotętniczego przeszczepiania glejowych komórek progenitorowych oraz ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych. W trakcie kolejnych modyfikacji założeń badawczych Habilitant wykazał, że szybkość infuzji i wielkość przeszczepianych komórek mają decydujące znaczenie dla bezpieczeństwa dotętnicznych podań i eliminacji udarów niedokrwiennych. Autor ustalił wartości tych parametrów bezpiecznego podawania zarówno glejowych komórek progenitorowych jak i ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych. Myślę, że zasłużenie praca ta cieszy się dużym zainteresowaniem i uznaniem wśród badaczy.

Istotnym problemem eksperymentalnych terapii komórkowych z możliwością implikacji klinicznych jest wizualizacja przeszczepionych komórek do OUN. Obrazowanie to stosowane jest już od dawna, lecz dotyczy w większości już zasiedlonych komórek w OUN. Habilitant uważa, że w przypadku podań dotętnicznych ważnym byłoby obrazowanie komórek w trakcie trwania infuzji tak, aby można był na bieżąco reagować na procedurę transplantacji, jeżeli komórki płyną w niewłaściwym kierunku lub tworzą mikrokatory. Tym problemem badawczym zajął się Autor w pracy oznaczonej nr 5. Wykazał On, że znakowanie komórek nanocząstkami tlenku żelaza pozwala na ich monitorowanie w jądrowym rezonansie magnetycznym (MRI). W pracy tej, wykorzystując metodologię MRI, Habilitant opisał mechanizmy zasiedlania w czasie obszaru eksperymentalnego uszkodzenia mózgu u szczura. Praca ta jest niezwykle ciekawa, gdyż opracowana metodologia pozwala na obserwację w czasie rzeczywistym zasiedlanie przez

przeszczepiane komórki obszarów uszkodzenia. Przez przetestowanie tej metody na dużych zwierzętach i potwierdzenie jej skuteczności sprawia, że jest ona gotowa do zastosowania w klinice.

Przechodzenie przeszczepionych komórek do miejsc uszkodzenia w mózgu wymaga pokonania bariery krew- mózg. Tym problemem badawczym zajął się Habilitant w pracy Nr.6. W badaniach eksperymentalnych na królikach Habilitant wykazał, że wykorzystując monitorowanie MRI możliwa jest precyzyjna predykcja otwarcia bariery krew-mózg. Daje to nadzieję na przyszłość, ułatwiając dotętnicze aplikacje komórek w szerokim spektrum chorób neurologicznych.

Ważnymi problemami badawczymi, nie do końca wyjaśnionymi, są mechanizmy reakcji immunologicznych i ich zakres w przypadku allotransplantacji komórkowych. Istotnym w tych przypadkach jest możliwość przyżyciowej oceny przeżywalności przeszczepionych komórek. Tym problemem badawczym zajął się Habilitant w pracy Nr 1. Postanowił on wykorzystać zjawisko bioluminescencji. Wprowadzenie genu lucyferazy do glejowych komórek progenitorowych myszy pozwoliło na obserwację bioluminescencji, która umożliwia przyżyciową ocenę żywotności komórek w czasie oraz ich relatywną ocenę liczbową. Habilitant wykazał, że u myszy immunokompetentnych, w 70 % w ciągu trzech tygodni dochodziło do odrzucenia przeszczepionych komórek, a zastosowanie immunosupresji zwiększało liczbę zwierząt z akceptacją przeszczepu. Przydatnym w tej ocenie było zastosowanie bioluminescencji. Podobnym problemom badawczym poświęcona jest praca Nr 2, opublikowana w Nature Methods w 2009r. Najistotniejszym elementem tej pracy jest, według mojej oceny, nie potwierdzenie głośniejszej doktryny Kelly'ego i wsp. z 2009 r. o korzystnych efektach desensytyzacji u osesków myszy na tolerancję immunologiczną przeszczepów allo-i ksenogenicznych glejowych komórek progenitorowych u osobników dojrzałych, późniejszych biorców.

Wartości naukowe zawarte w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe oceniam bardzo wysoko. Określają one wiodący kierunek zainteresowań badawczych, a publikacja ich w specjalistycznych, renomowanych czasopismach o wysokim IF, świadczy o docenieniu wagi osiągniętych wyników. Habilitant słusznie uważa za najważniejsze takie kierunki badań związanych z terapiami komórkowymi, jak: badanie i określanie

dróg podaży komórek, przyżyciowe monitorowanie przeszczepiania w czasie rzeczywistym, określanie przeżywalności przeszczepionych komórek, monitorowanie lokalizacji przeszczepionych komórek z próbą sterowania tym procesem oraz ocenę reakcji immunologicznych związanych z allo-i ksenotransplantacjami. Wyniki badań Habilitanta mogą być podstawą w rozważaniach nad uzasadnianiem klinicznych zastosowań terapii komórkowych u ludzi.

Przedstawiony cykl prac w pełni wyczerpuje znamiona, kwalifikujące jako osiągnięcie naukowe.

B.2. Pozostały dorobek naukowy.

Dorobek ten składa się z 37 prac oryginalnych, 115 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych, 4 streszczeń ze zjazdów krajowych oraz 6 rozdziałów w podręcznikach (5 międzynarodowych). Tylko trzy prace były opublikowane w czasopiśmie bez IF. Wszystkie prace były opublikowane w czasopiśmie specjalistycznych, zgodnie z głównymi kierunkami zainteresowań naukowych Habilitanta. Zdecydowana większość prac dotyczy różnych problemów, związanych z przeszczepianiem komórek do OUN, zarówno mózgu jak i rdzenia kręgowego.

O wartości wyników badań, zawartych w prezentowanych pracach, świadczy przyjęcie ich do publikacji w renomowanych czasopiśmie o wysokim IF. Habilitant jest współautorem w czterech pracach, a w jednej pracy o charakterze klinicznym – neurochirurgicznym pierwszym.

B.3. Inne osiągnięcia naukowe.

Aktywność naukowa dr n. med. Mirosława Janowskiego wyraża się również w jego autorstwie, bądź współautorstwie rozdziałów w czterech podręcznikach międzynarodowych i jednego rozdziału w podręczniku krajowym. Jest on redaktorem podręcznika pt. „Experimental Neurosurgery in Animals models.” Springer Science + Business Media. LLC. New York, NY, 20016.

Habilitant jest współautorem patentu pt. „MRI guided intrarterial catheter- based method for predicting territory of local blood brain barrier

opening”. Jest on oparty na wynikach jednego z realizowanych kierunków badań, związanym z przeszczepianiem komórek do OUN. Prace badawcze Habilitant prowadził w ramach licznych grantów naukowych, realizowanych w kraju oraz w USA jako kierownik projektu, główny wykonawca lub wykonawca. Współuczestniczył w ukończonych ośmiu projektach badawczych realizowanych w kraju oraz dwóch projektach realizowanych w USA jako kierownik projektu. Aktualnie realizuje w USA siedem projektów badawczych. W trzech jest kierownikiem projektu, a w pozostałych współbadaczem. W Polsce realizuje aktualnie trzy projekty badawcze. W dwóch projektach jest partnerem w wielośrodkowych, międzynarodowych badaniach, a w jednym jest koordynatorem- liderem międzynarodowego projektu badawczego.

Wszystkie projekty badawcze dotyczą różnych aspektów przeszczepiania komórek do OUN. Z przedstawionych powyżej faktów wynika ogromne zainteresowanie Habilitanta w interesującej Go tematyce badawczej. Jego szeroki udział w międzynarodowych projektach świadczy o tym, że jest on uznanym badaczem w środowisku naukowców, zajmujących się badaniem zjawisk biologicznych, związanych z przeszczepianiem komórek do OUN jako potencjalnej możliwości zastosowania terapii komórkowej u ludzi, opartej na zasadach Evidence Based Medicine.

III. Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i współpracy międzynarodowej.

Dr n. med. Mirosław Janowski podczas pracy w Klinice Neurochirurgii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Bielańskim Szpitalu w Warszawie, prowadził zajęcia z neurochirurgii w formie ćwiczeń i seminariów ze studentami V RS Wydziału Lekarskiego. Ponadto prowadził zajęcia z medycyny regeneracyjnej ze studentami Wydziału Lekarskiego John Hopkins University.

Jest organizatorem i będzie przewodniczył symposium na prestiżowej konferencji Brain 2017, która odbędzie się w kwietniu przyszłego roku w Berlinie (28 Symposium on Cerebral Blood Flow Metabolism and Function).

Powięzienie prowadzenia sesji na ważnych konferencjach naukowych, takich jak 8 International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair w Magdeburgu w 2014, czy też w maju w 2016r. w Singapurze: Nanoparticles In Mdicine . Energy ,Materials, Nanotechnology (EMN), było dużym wyróżnieniem. Wyrazem uznania dorobku naukowego Habilitanta, oraz Jego rosnącej pozycji w międzynarodowym środowisku naukowym jest Jego uczestnictwo w komitetach organizacyjnych wielu międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych. Wymienić tu należy International Conference on Stem Cell Research w San Antonio w listopadzie 2016r. oraz New Horizons In Medical Imaging and Cell Therapy w Warszawie w kwietniu 2016r.

Habilitant jest członkiem Children's Brain Tumor Drug Delivery Consorcium, Children's Brain Tumor Research Centre ,Univercity of Notingham.

Doktor Mirosław Janowski jest członkiem komitetów I rad naukowych dziesięciu prestiżowych czasopism o zasięgu międzynarodowym. Jest członkiem pięciu międzynarodowych towarzystw naukowych i jednego towarzystwa krajowego. Wśród nich wymienić należy : Society for Neuroscience, Japan Neuroscience Society oraz World Molecular Imaging Sociaty. Jest ekspertem oceniającym granty naukowe dla NCBR oraz granty naukowe dla American Institute for Biological Sciences.

Habilitant był recenzentem prac w 19 renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Wielokrotnie (16 razy) był zapraszany przez organizatorów konferencji międzynarodowych i krajowych celem wygłoszenia referatów.

IV. Nagrody i wyróżnienia.

Za działalność naukową otrzymał wiele ważnych nagród. Pięciokrotnie, w latach 2006-2009, otrzymał nagrodę Travel Grand. Posiada szereg nagród Dyrektora IMDiK PAN za prace naukowe . W roku 2016r. otrzymał najwyższe wyróżnienie PAN w dziedzinie nauk medycznych, nagrodę im. Jędrzeja Śniadeckiego.

V. Podsumowanie.

Doktor nauk medycznych Mirosław Janowski należy do grona wybitnych specjalistów o uznanym autorytecie zarówno w kraju jak i za granicą, zajmujących się badaniem eksperymentalnym na zwierzętach w zakresie neurotransplantacji komórkowych.

Jego główne kierunki zainteresowań to badania nad wyborem najbardziej optymalnych dróg i bezpieczeństwa przeszczepiania komórek do OUN, monitorowania przeżywalności komórek metodami przyżyciowymi, monitorowanie w czasie rzeczywistym miejsc zasiedlania przez komórki oraz próby sterowania tym procesem. Ważne badania dotyczą roli układu immunologicznego w przypadku allo-i ksenotransplantacji.

Dorobek naukowy Habilitanta jest imponujący, co wyraża się nie tylko w wysokiej ocenie parametrycznej, ale również w charakterystyce czasopism, w których zamieszczone są publikacje.

Wszystkie, kolejne osiągnięcia, jak współpraca z wieloma ośrodkami naukowymi na świecie, wykłady na konferencjach naukowych, członkostwo w komitetach organizacyjnych międzynarodowych konferencji naukowych, recenzowanie prac dla wielu renomowanych czasopism oraz członkostwo w wielu towarzystwach naukowych są wyrazem uznania dla Jego osiągnięć badawczych.

Habilitanta cechuje duża dociekliwość w prowadzonych badaniach, które są dobrze zaplanowane. Należy podkreślić to, że potrafi on, kiedy trzeba, zachować wyważenie w wyciąganiu wniosków, zwłaszcza w przenoszeniu wyników badań na małych zwierzętach na ludzi.

Doktor nauk medycznych Mirosław Janowski, posiadający tak duże doświadczenie w pracy badawczej może być zaliczony do grona ekspertów w zakresie eksperymentalnej neurotransplantologii komórkowej.

Wybór cyklu prac, stanowiących osiągnięcie naukowe uważam za bardzo trafny.

Całokształt dorobku naukowego jest niezwykle interesujący z neurobiologicznego punktu widzenia. Przekracza on znacznie formalne wymogi, stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych.

VI. Wniosek końcowy.

Ocena całokształtu dorobku naukowego dr n. med. Mirosława Janowskiego oraz jego pozostałych osiągnięć, zwłaszcza w wymiarze międzynarodowym, pozwala mi stwierdzić, że jest On niekwestionowanym kandydatem, spełniającym wszystkie wymogi określone prawem do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Dlatego pełen uznania dla dorobku naukowego i wszystkich innych osiągnięć doktora nauk medycznych Mirosława Janowskiego zgłaszam do Wysokiej Rady Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Warszawie wniosek z poparciem do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof.zw. dr hab. n. med. Włodzimierz Jarmundowicz

Uniwersytet Medyczny Wrocław
KATEDRA I KLINIKI ONKOLOGII I TOROCHIRURGII
Wrocław
prof. zw. dr hab. Włodzimierz Jarmundowicz