

Ocena osiągnięć naukowych dr. Mirosława Janowskiego
w zakresie spełnienia kryteriów określonych w art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 r.
o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki
(Dz. U. z 2014 r., poz. 1852 z późn. zm.) - recenzja w ramach postępowania
habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna

Ocena osiągnięcia naukowego, stanowiącego wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej

Osiągnięcie, stanowiące podstawę dla przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego, zatytułowane zostało przez autora "Optymalizacja metody przeszczepiania komórek do ośrodkowego układu nerwowego w modelach zwierzęcych z wykorzystaniem obrazowania wielomodalnego", jest ono udokumentowane cyklem 7 publikacji w czasopismach indeksowanych w JCR (sumaryczny IF=59,199, liczba cytowań 73).

Metoda terapii komórkowej chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stwarza nadzieje na uzyskanie korzystnych efektów terapeutycznych w przypadku wielu nieuleczalnych obecnie chorób. Wprowadzenie odpowiednich typów komórek w rejon uszkodzenia mózgu może skutkować procesami naprawczymi stymulowanymi przez te komórki na zasadzie ich parakrynych lub kontaktowych oddziaływań na komórki nerwowe, albo bardziej radykalnie - poprzez różnicowanie się przeszczepionych komórek w elementy OUN i ich integrację z lokalnymi strukturami. W obydwóch przypadkach przeszczepiane komórki muszą dotrzeć i zagnieździć się w rejonie OUN wymagającym naprawy. Dotychczasowe metody dostarczania przeszczepianych komórek w rejon mózgu są wysoce niedoskonałe. Najprostsza technicznie (podanie dożylnie) daje niezadowalające rezultaty, gdyż komórki takie z reguły zatrzymywane są w kapilarach płucnych, wątrobie i nerkach, rozcieńczane w dużej objętości krwi lub niedostatecznie przenikające przez barierę krew-mózg. Lepsze efekty daje wstrzykiwanie zawiesiny komórek bezpośrednio do tkanki mózgowej, ale w tej metodzie z kolei trudno uniknąć mechanicznych urazów związanych z wprowadzaniem igły lub cewnika i rozrywaniem tkanki przez właczany płyn, w którym zawieszane są komórki. Autor sugeruje wyższą przydatność drogi dotętnicznej i podpajęcznej zaznaczając, że w takich przypadkach bardzo istotne są metody obrazowania pozwalające dokładnie śledzić drogi przemieszczania i docelową lokalizację przeszczepianych komórek. Innym pokrewnym problemem, wymagającym monitorowania obecności przeszczepianych komórek (a tym samym ich

obrazowania w sposób umożliwiający śledzenie lokalizacji w żywym zwierzęciu) jest zapobieganie odrzucaniu przeszczepów allogenicznych. Tematowi temu zostały poświęcone badania habilitanta opublikowane w *Cell Transpl* 2012;21:2149. Autor śledził losy progenitorów glejowych transfekowanych genem lucyferazy, przeszczepianych do spoidła wielkiego myszy immunokompetentnych lub poddawanych immunosupresji. Trudności w identyfikacji lokalizacji miejsca iniekcji u myszy u których przeszczepy zostały odrzucone były impulsem dla kontynuacji badań, opublikowanych następnie w *Cell Transpl* 2014;23:253. Allograft prekursorów glejowych znakowanych lucyferazą podawano do dwóch lokalizacji o różnym mikrośrodowisku - szczypiec mniejszych (istota biała) i prądkowia (istota szara). zastosowano dodatkowo znakowanie komórek nanocząstkami tlenku żelaza, co pozwoliło na ich identyfikację 3D metodą skanowania MRI. Obserwowano odrzucenie przeszczepów zlokalizowanych w istocie białej immunokompetentnych zwierząt w przeciwieństwie do ich zachowanej obecności w istocie szarej. Wykazano, że różnice nie zależały od stanu bariery krew-mózg (ocena po znakowaniu i detekcji w głębokiej podczerwieni). Obserwowane problemy wynikające z braku stabilności efektów przeszczepiania komórek allogenicznych zainicjowały badania nad możliwością desensytyzacji biorców allo- i ksenogenicznych przeszczepów metodą opisaną przez inną grupę badaczy, wykazując jej ograniczoną skuteczność. Wyniki badań zostały opublikowane w wiodącym czasopiśmie o wysokim IF (*Nature Methods* 2012;9:856), znajdując odzew w środowisku naukowym.

Osiągnięcia w badaniach losów komórek przeszczepianych do mózgu, a w szczególności w metodach ich przyżyciowego obrazowania pozwoliły na podjęcie ambitnego zadania polegającego na poszukiwaniu mniej traumatyzujących metod domózgowego przeszczepiania glejowych komórek progenitorowych metodą dotętniczą (*Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2013;33:921). Tutaj autor napotkał problem techniczny polegający na powstawanie mikrozatorów jako efektu dotętnicznej infuzji zawiesiny komórek. Wytrwałość autora w poszukiwaniu przyczyny mikrozatorów budzi uznanie, z drugiej strony gdyby w projekcie doświadczenia włączył on od początku dosyć oczywistą grupę kontrolną zwierząt otrzymujących iniekcję samego nośnika używanego do zawieszania komórek, jego problem rozwiązałby się znacznie wcześniej. Dotętnicze podanie komórek zasiedlających obszary mózgu wymagało od autora opracowania nowatorskiej metody ich obrazowania w czasie rzeczywistym - do tego celu zastosował on z powodzeniem dynamiczny monitoring MRI komórek znakowanych nanocząstkami tlenku żelaza (*Journal of Cerebral Blood Flow and*

Metabolism 2016;36:569). Nowa metoda nie tylko pozwala na kinetyczną analizę przemieszczania się komórek w obrębie mózgu, ale może służyć do regulacji tego procesu w trakcie infuzji. M. in. stwierdzono, że stosując nowo opracowaną metodę wizualizacji można wpływać na kierunkowość przemieszczania się komórek regulując tempo infuzji, co może mieć kapitalne znaczenie również przy planowanych aplikacjach klinicznych. Metoda pozwala na monitorowanie ruchu komórek również w obrębie kanału rdzenia przedłużonego, pozwala też na badanie różnic przemieszczania komórek o różnej wielkości i składzie struktur powierzchniowych, np. progenitorów glejowych i mezenchymalnych komórek macierzystych. Ciekawe wyniki są uzyskiwane przez zespół autora w wykorzystywaniu nowej metody do badania przepływów komórkowych w uszkodzeniach mózgu przebiegających z uszkodzeniem bariery krew-mózg (*Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2016; DOI: 10.1177/0271678X16665853). Korzystając z dokładniejszej metody badawczej autor podjął próbę "reaktywacji" stosowanej w klinice metody hiperosmolarnego otwierania bariery krew-mózg dla dotętniczego podawania komórek lub leków. Podsumowania problematyki badawczej autor dokonał w pracy przeglądowej (*Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:1488) w której przedstawił praktycznie całe spektrum dostępnych metod obrazowania i śledzenia przemieszczania przeszczepianych komórek i ich perspektywy stosowania w medycynie spersonalizowanej - pomimo upływu czasu zarówno opisy jak wnioski zawarte w pracy pozostają aktualne.

W opublikowanym cyklu prac autor konsekwentnie rozwija trudną i nowatorską dziedzinę, jaką stanowi wykorzystanie terapeutyczne macierzystych i progenitorowych komórek różnego pochodzenia (zarodkowych, dorosłych i indukowanych (IPSC)). Dobór docelowego materiału badawczego (komórki indukowane, komórki autologiczne dorosłych) wskazuje na przewidywane zastosowania kliniczne, gdzie populacja komórkowa musi być pozyskana zgodnie z obowiązującymi standardami etycznymi i bezpiecznie dla dawcy. Poszukiwanie metod indukowania zgodności transplantacyjnej allogenicznych komórek przeszczepianych immunokompetentnemu dawcy może umożliwić rozszerzenia możliwości terapeutycznych o materiał allo- lub nawet ksenogeniczny. Wybitnym postępem są nowe metody obrazowania komórek *in vivo*, pozwalające w czasie rzeczywistym śledzić i modyfikować migrację komórek implantowanych do mózgu. W sumie problematyka badawcza podjęta przez autora jest szczególnie wymagająca warsztatowo, nowatorska i bardzo istotna zarówno w aspekcie poznawczym, jak również aplikacyjnym. Z postawionych sobie zadań autor wywiązał się znakomicie, jego dokonania stawiają go w rzędzie międzynarodowych autorytetów.

Ocena aktywności naukowej kandydata

Dr Mirosław Janowski ukończył w roku 2001 równoległe 2 trudne kierunki studiów, uzyskując dyplom lekarza medycyny (WUM) i tytuł magistra psychologii (UW). W roku 2009 ukończył specjalizację z neurochirurgii, stopień doktora nauk medycznych uzyskał w IMDiK PAN w roku 2010. Po odbyciu stażu podyplomowego (2003, WUM) pracował do 2009 r. w Klinice Neurochirurgii SPCSK WUM, obecnie asystent w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie i Assistant Professor na Uniwersytecie Johns Hopkins w Baltimore, USA (od 2012 r).

Aktualnie dr Mirosław Janowski jest w Polsce liderem grantu NCBiR STRATEGMED I, partnerem drugiego grantu STRATEGMED I i grantu NCBiR Era-Net, w przeszłości zrealizował 8 projektów grantowych (ERA-NET, KOLUMB, Mobilność Plus, KBN). Równoległe jest kierownikiem projektu lub realizatorem 8 prestiżowych grantów w USA, w przeszłości w USA zrealizował 2 duże granty - projekty badawcze.

Habilitant jest członkiem komitetów lub rad naukowych 10 zagranicznych czasopism naukowych i członkiem 6 towarzystw naukowych, w latach 200-2008 odbył 9 krótkich (do 3 mies.) staży w zagranicznych (USA, Niemcy, Japonia Indie) ośrodkach naukowych. Jest recenzentem licznych (19) zagranicznych czasopism naukowych.

Dr Mirosław Janowski opublikował 42 prace w czasopismach z listy JCR (sumaryczny IF = 176,725, punkty MNiSW = 1269, liczba cytowań = 376, h index = 12, jest autorem 119 doniesień zjazdowych

Jest współwłaścicielem 1 patentu USA

Osiągnięcia dydaktyczne

Dr Mirosław Janowski wykazuje się licznymi przedsięwzięciami natury dydaktycznej:

- seminaria i zajęcia ze studentami Wydziałów Lekarskich WUM;
- opieka nad specjalizantami z neurochirurgii SP CSK WUM;
- opieka nad specjalizantami z neurochirurgii w Szpitalu Bielańskim w Warszawie;
- zajęcia ze studentami Wydziału Lekarskiego Johns Hopkins University, Baltimore;
- promotor pomocniczy pracy doktorskiej, IMDiK PAN.

Dorobek dr. Mirosława Janowskiego oceniam jako wybitny, z materiałami dokumentującymi dokonania naukowe kandydata zapoznałem się z prawdziwą przyjemnością i uznaniem. Cykl 7 publikacji dokumentujący osiągnięcie "Optymalizacja metody przeszczepiania komórek do ośrodkowego układu nerwowego w modelach zwierzęcych z wykorzystaniem obrazowania wielomodalnego" spełnia wszelkie wymogi kryteriów określonych w art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2014 r., poz. 1852 z późn. zm.) dla nadania autorowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

W związku z powyższym przedkładam Komisji habilitacyjnej i Radzie Naukowej wniosek o nadanie dr. Mirosławowi Janowskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

Warszawa, 16 grudnia 2016 r.

p.o. KIEROWNIKA
Zakładu Medycyny Regeneracyjnej
Centrum Onkologii - Instytutu
im. Marii Skłodowskiej - Curie
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Pojda