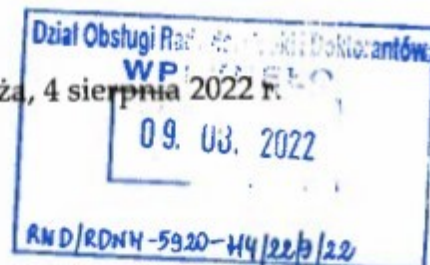


Prof. dr hab. Janusz Limon
Profesor Emeritus
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk-Strzyża, 4 sierpnia 2022 r.



Recenzja

osiągnięć dr n. med. Jana Jakuba Borysowskiego w związku z postępowaniem w sprawie nadania Jemu stopnia dra. hab. w dziedzinie n. medycznych, dyscyplinie medycyna

Przedstawioną niżej ocenę przeprowadziłem na podstawie dostarczonych mi następujących materiałów: płyty CD zawierającej elektroniczną wersję całego wniosku zawierającego autoreferat, wykaz opublikowanych przez Habilitanta prac naukowych i ich wartości bibliometryczne, teksty publikacji dotyczących osiągnięcia naukowego, informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i współpracy międzynarodowej.

Ocena formalna

Otrzymane przeze mnie materiały zostały starannie przygotowane i w mojej ocenie spełniają wymogi formalne określone w Ustawie z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455).

Ocena merytoryczna

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe dr n. med. JJ Borysowski wskazał wyniki badań zawarte w poniższych publikacjach zebranych pod tytułem: „Terapia z zastosowaniem niezarejestrowanych produktów leczniczych i analiza kluczowych aspektów etycznych”. W skład tego zestawu wchodzi trzy artykuły oryginalne oraz trzy poglądowe opublikowane w następujących pismach: (1) *J Med Inter Res*, 2021 (IF=5.4); *Brit J Clin Pharmacol*, 2019 (IF=3.7) oraz 2021 (IF=4.3); *Int J Cancer*, 2021 (IF=7.4); *BMC Medical Ethics*, 2020 (IF=2.6) i *BMC Medicine*, 2017 (IF=9.0). Łączny IF=32.6, punktacja MEN 780. We wszystkich publikacjach dr JJ Borysowski jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Należy podkreślić, że powyższe pisma stanowią grupę renomowanych pism medycznych o uznanym wysokim poziomie merytorycznym.

Zakres merytoryczny sześciu powyższych prac jest spójny i dotyczy aspektów etycznych terapii z zastosowaniem leków niezarejestrowanych (TzNLZ). Jest to niezwykle ważny problem wobec prowadzonych na szeroką skalę tego rodzaju badań w Polsce i na świecie. Opis osiągnięcia naukowego został przedstawiony w autoreferacie: po wprowadzeniu do tematu osiągnięcia naukowego i opisu założeń i celów badań dr JJ Borysowski po kolei omawia wyniki badań w poszczególnych sześciu artykułach, które kończy podsumowaniem oraz wykazem piśmiennictwa (29 pozycji). W dokumentacji załączone są pełne odbitki artykułów.

Cele przedstawionego osiągnięcia naukowego są jasno sformułowane i można je określić wspólnie jednym celem zawartym w tytule osiągnięcia naukowego: identyfikacja i analiza aspektów etycznych terapii z zastosowaniem leków

niezarejestrowanych (TzZLN). Tego typu terapię stosuje się najczęściej u chorych z poważnymi, zagrażającymi życiu chorobami, u których wszystkie dostępne zarejestrowane leki okazały się nieskuteczne lub ze względu np. na występujące powikłania nie mogą być stosowane. W piśmiennictwie stosowane są terminy takich badań jako *expanded access* (EA) ew. *compassionate use* (CU).

Zastosowanie niezarejestrowanych leków w leczeniu (TzZLN), wiąże się z szeregiem istotnych problemów etycznych. Jako lekarz genetyk kliniczny nie prowadzę bezpośrednio takich badań, ale uczestniczę w konsultacjach z komisją bioetyczną mojej Uczelni oraz dyskusji dotyczącej zastosowania leków celowanych w terapii rzadkich chorób genetycznych. Jestem przekonany, że w najbliższej przeszłości dojdzie również do terapii TzZLN w chorobach genetycznie uwarunkowanych. Dlatego też bardzo wysoko oceniam wybór tematu badań dr JJ Borysowskiego a niektóre oryginalne wnioski z nich wynikające oceniam jako znaczące. Mają one duże znaczenie w „uporządkowaniu” aspektów etycznych w.w. badań. Są „wyzwaniem czasu” we współczesnej medycynie XXI wieku.

Założenia i cele analizy TzZLN są jasno sformułowane w pięciu punktach:

- (1) Ocena dostępności chorych i pacjentów do tych badań
- (2) Zbadanie wielkości i zakresu publikowania wyników tych badań
- (3) Poznanie mechanizmów konfliktów interesów i ich konsekwencji związane z tymi badaniami
- (4) Jakie warunki muszą być spełnione, aby te badania można było uznać za poprawne etyczne?
- (5) Jakie warunki muszą być spełnione, aby programy tych badań mogły być opiniowane przez komisje bioetyczne?

Ponadto Habilitant podjął się także opracowania nowych zaleceń w niektórych sytuacjach lekarskich wiążących się z realizacją powyższych celów.

Zastosowane metody statystyczne analizy wielu danych zostały zawarte w załączonych publikacjach. Habilitant dokonał analizy nie tylko setek programów badawczych TzZLN, ale przeszedł także sposoby publikacji wyników oraz rodzaje konfliktów interesów związanych z prowadzeniem tych badań. Należy podkreślić, że prace Habilitanta są oryginalne, których wyniki „otwierają drogę” do dalszych badań nad zagadnieniami etycznymi szerokiego spektrum badań klinicznych.

Za najważniejsze wyniki analiz Habilitanta uważam:

- (1) Wykazanie braku i przyczyn kompletności danych w *ClinicalTrials.gov* w latach 2017-20. Wskazuje to na fragmentaryczność danych tego programu. Np. ponad połowa badań TzZLN w USA nie została w tym programie zarejestrowana. Ponadto wskazuje na nierówny dostęp pacjentów i lekarzy do informacji temat prowadzonych badań TzZLN.
- (2) Wykazanie, że wyniki 53 (35%) spośród prowadzonych 152 programów TzZLN w USA zostało opublikowane i jest to pierwsza obserwacja tego niekorzystnego zjawiska. Zwrócenie uwagi, że TzZLN uzupełniają wyniki badań klinicznych randomizowanych i dlatego też niepublikowanie wyników tych pierwszych należy uznać za nieetyczne.
- (3) Analiza konfliktów interesów indywidualnych oraz instytucjonalnych 158 programów TzZLN, których wyniki były publikowane w latach 2013-2020, wykazała

dominancje konfliktów finansowych indywidualnych. Dotyczyły one: członkostwo w Komitecie Doradczym, konsultacje, honorariów, i finansowanie badań.

(4) Wykrycie w publikacjach wyników TzZLN niepokojącego zjawiska masowych wyników pozytywnych stosowania leków (77%), obojętnych (22%) i jeden artykuł jednoznacznie negatywny. Może to wskazywać, że finansowanie tych badań przez przemysł farmaceutyczny wiąże się z większym prawdopodobieństwem publikowania pozytywnych wyników.

(5) Sformułowanie siedmiu warunków, które powinny być spełnione aby program TzZLN uznać za etyczny. Zostały one opisane wraz z komentarzem o implimentacji stosowania tych warunków dla chorych i lekarzy realizujący TzZLN.. Niektóre z tych warunków są oryginalne.

(6) Zwrócenie uwagi wraz z uzasadnieniem, aby komisje bioetyczne były zaangażowane w ocenę i wdrożenie programów TzZLN. Ważnym aspektem ich działania byłaby np. ocena kompetencji lekarza wykonującego te badania.

(7) Wyniki analizy 10 narodowych kodeksów etyki lekarskiej, spośród których tylko dwa pozwalają na zastosowanie nowych/innovacyjnych leków (USA i Nowa Zelandia).

Na zakończenie skrótego opisu wyników badań pragnę podkreślić, że w „powodzie” implikacji praktycznych do realizacji badań TzZLN u dr Borysowskiego przebija głęboka troska lekarza o ciężko chorych, który doskonale wie, że te programy są przeznaczone właśnie dla nich, kiedy nie ma już możliwości innego leczenia. Dlatego też dr JJ Borysowski uporządkował wszystkie ważne fakty tego „ostatniej” próby leczenia tak, aby chory mógł świadomie podjąć decyzję do wyboru rodzaju terapii oraz aby procedury lekarskie były *lege artis*.

Podsumowanie wyników badań wskazuje na wiele nierozwiązanych problemów etycznych dotyczących TzZLN. Habilitant sformułował je pod koniec każdego „podrozdziału” oraz w formie opisowej na 1.5 strony na końcu autoreferatu. Można je streścić w dwóch punktach:

(1) Istniejące światowe programy TzZLN są fragmentaryczne i nie mają jasnych kryteriów konfliktów interesów i finansowania a ich wyniki są rzadko publikowane. Dlatego też wymagają szeregu wskazanych przez Habilitanta usprawnień, aby w pełni spełniały zasady etyczne.

(2) Wyniki badań Habilitanta powinny być opublikowane w ogólnodostępnych pismach medycznych, aby zwiększyć świadomość zarówno sponsorów jak i lekarzy wykonawców badań TzZLN na istnienie istotnych problemów etycznych tych badań.

Obserwacje i wnioski wynikające z cyklu trzech analiz oryginalnych oraz trzech opracowań przeglądowych stanowią pierwsze tego rodzaju opracowanie programów TzZLN. Wnoszą nowe elementy do etyki badań naukowych i mogą być uznane za wkład Habilitanta w rozwój medycyny (jako dyscypliny naukowej), czym spełniają definicję ustawową osiągnięcia naukowego.

Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr JJ Borysowskiego stanowi 38 publikacji, które ukazały się w czasopiśmie znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports*. W sumie Habilitant opublikował 24 prac oryginalnych (IF=71) i 3 prace oryginalne w pismach

bez IF. Ponadto opublikował 32 artykuły pogładowe w pismach zagranicznych (IF=132) - jest pierwszym autorem w ośmiu z nich. W dorobku publikacyjnym znajduje się jeszcze siedem rozdziałów w podręcznikach zagranicznych. W czterech rozdziałach podręcznikowych dr JJ Borysowski jest pierwszym autorem. W *PubMed* znajduje się 57 pozycji literaturowych Habilitanta - w 19 jest pierwszym autorem.

Łączny *impact factor* publikacji Habilitanta wynosi 203 (132 tych punktów dotyczy prac pogładowych), liczba cytowań wynosi = 1393 bez autocytowań (wg *Scopus*) a indeks Hirscha wynosi 18 (*Web of Science*). Suma punktów MEiN całego dorobku naukowego wynosi 3131. Dorobek uzupełniają dwa streszczenia z konferencji zagranicznych i jedno na konferencji krajowej. Oceniając dorobek naukowy przez obroną rozprawy doktorskiej oraz po uzyskaniu tego stopnia stwierdzam, że zbliżony z tym, że w tym drugim okresie Habilitant opublikował znacznie więcej prac pogładowych odp. 9 versus 22.

Moim zdaniem powyższy dorobek naukowy jest znaczący tym bardziej, że dotyczy bardzo wąskiej grupy naukowców badających i publikujących z dziedziny etyki nauki. Zwraca uwagę udział Habilitanta w tworzeniu artykułów pogładowych wydawanych w renomowanych pismach zagranicznych oraz siedem rozdziałów w podręcznikach zagranicznych. Świadczy to uznaniu międzynarodowym wyników jego badań.

Pozostałe osiągnięcia naukowe.

Dorobek naukowy dr JJ Borysowskiego można podzielić na dwa nurty: pierwszy, rozpoczęty kilkadziesiąt lat temu dotyczy biologii bakteriofagów i prób zastosowania ich w leczeniu m.in. opornych na antybiotyki infekcji bakteryjnych oraz drugi wiążący się z opisanym powyżej osiągnięciem naukowym - etyka terapii z zastosowaniem niezarejestrowanych leków.

Początek kariery naukowej dr JJ Borysowskiego wiąże się ze współpracą z profesorem Andrzejem Górskim, kierownikiem Laboratorium Bakteriofagowego Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczanej PAN we Wrocławiu. Zespół Profesora prowadzi unikatowe doświadczenia nad bakteriofagami i z tego zakresu powstała pierwsza droga rozwoju naukowego Habilitanta. Oba kierunki łączą się w ostatnich latach - gdyż pojawiają się problemy etyczne potencjalnych badań klinicznych bakteriofagów, które są przykładem terapii eksperymentalnej TzZLN.

Przed obroną doktoratu tematami publikacji były: znaczenie bakteriofagów jako środków bakteriobójczych w produktach żywnościowych, bezpieczeństwo stosowania bakteriofagów w terapii oraz ich działanie immunomodulacyjne, ocena możliwości stosowania bakteriofagów w medycynie. Dodatkowym kierunkiem były prace nad potencjalnym działaniem terapeutycznym enzymów litycznych np. endolizyny przeciwko gronkowcowi złocistemu.

Po doktoracie „pojawiły się” publikacje Habilitanta z zakresu etyki terapii bakteriofagowej oraz etyki terapii eksperymentalnej i medycznej np. modele podejmowania decyzji w medycynie. Spośród badań bakteriofagów *in vivo* (myszy) oraz *in vitro* wyróżniają się prace na temat efektu działania preparatów bakteriofagowych na replikację adenowirusów, zjawisko pojawiania się w surowicy przeciwciał antyfagowych w przebiegu terapii bakteriofagami i wpływ bakteriofagów na autoimmunologiczne zapalne procesy. Interesujące są wyniki

badan genetycznych polegające na analizie efektów działania fagów T4 i A5/80 na ekspresje genów, których produkty białkowe uczestniczą w antybakteryjnych procesach immunologicznych.

Niezwykle cenne są zespołowe prace pogładowe w których uczestniczył Habilitant. Są to artykuły publikowane w renomowanych pismach naukowych i poruszają wiele problemów związanych z terapią bakteriofagami. Niektóre z nich „wybiegają w przyszłość” i pobudzają do dyskusji np. bakteriofagi w walce z COVIDEM 19 albo bakteriofagi w terapii zapalenia prostaty, w walce z posocznicami czy w autoimmunologicznych chorobach wątroby.

Należy podkreślić, że duże doświadczenie zespołu prof. Andrzeja Górskiego w zakresie biologii i oceny potencjału leczniczego bakteriofagów w medycynie sprawia, że już teraz można myśleć o wdrożeniu badań klinicznych nad ich działaniem terapeutycznym głównie w zakażeniach bakteriami opornymi na leczenie antybiotykami. Problem oporności lekowej w zakażeniach bakteryjnych jest coraz większy i zgłaszany jest przez wiodące ośrodki kliniczne na świecie.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Dr JJ Borysowski od 2016 roku pracuje początkowo na stanowisku po kierownika Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jego działalność dydaktyczna przedstawiona w autoreferacie rozpoczęła się w 2015 roku od prowadzenia seminariów i wykładów z *Rzetelności Badań Naukowych* dla studentów I Wydziału Lekarskiego oraz Lekarsko-Dentystycznego WUM oraz z zakresu *Immunologii Klinicznej* dla studentów I i II Wydziału Lekarskiego w.w. Uczelni. Od 2010 roku prowadzi zajęcia na *English Division* WUM. W Autoreferacie brak jest danych dotyczących liczby realizowanych godzin dydaktycznych. Dr JJ Borysowski był promotorem trzech prac magisterskich na Wydziale Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Zwraca uwagę aktywność dr JJ Borysowskiego w strukturach macierzystej uczelni oraz w PAN. Spośród kilku aktywności wyróżnia się członkostwo w Radzie Naukowej Instytutu Transplantologii WUM (2009-2020) oraz członkostwo w Narodowym Komitecie ds. Współpracy z Europejską Siecią Komisji ds. Rzetelności w Nauce PAN (ENRIO). Od 2018 roku jest kierownikiem Centrum Badań nad Rzetelnością w Nauce, Instytutu Nauk Prawnych PAN.

Za swoją działalność naukową, organizacyjną i dydaktyczną dr JJ Borysowski otrzymał dwie nagrody indywidualne i jedną zespołową Rektora WUM. W 2015 roku otrzymał nagrodę Supertalenty w Medycynie przyznaną przez dwutygodnik Puls Medycyny.

Dr JJ Borysowski odbył czteromiesięczny staż zagraniczny w Centrum Bioetyki *Harvard Medical School* (Boston USA) czego wynikiem jest publikacja w *Int J Cancer* (2021). Od 2017 roku prowadzi naukową współpracę z prof. Hansem-Jorgien Ehnim z Instytutu Etyki i Historii Medycyny Uniwersytetu w Tibindze, czego owocem są trzy artykuły naukowe w renomowanych pismach naukowych.

Zwraca uwagę wieloletnia współpraca dr JJ Borysowskiego z zespołem Zakładu Immunologii Klinicznej WUM oraz Laboratorium Bakteriofagowego Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we

Wrocławiu. Współpraca ta dotyczy oceny doświadczalnej działania immunomodulującego bakteriofagów i interpretacji uzyskanych wyników badań co opisałem powyżej. Z kolei z zakresu etyki medycznej i prawa medycznego Habilitant współpracuje z prof. Agatą Wnukiewicz-Kozłowską z Interdyscyplinarnej Pracowni Prawa Medycznego i Bioetyki Wydziału Prawa, Administracji i Ekonomii UW. Obie powyższe aktywności zaowocowały publikacjami.

Dr JJ Borysowski był kierownikiem dwóch grantów: NCN Preludium (2016-2020) i KBN (2006-2009) i uczestniczył jako wykonawca w trzech projektach badawczych innych autorów.

W podsumowaniu powyższych aktywności dr JJ Borysowskiego można jednoznacznie stwierdzić, że jest on wartościowym naukowcem i aktywnym nauczycielem akademickim. Jego szczególne zainteresowanie etyką w nauce na razie nie znalazło dużo miejsca w dyskusjach o dyscyplinach naukowych w Polsce. Należy przypuszczać, że działalność naukowa i publikacyjna dr JJ Borysowskiego przyczyni się do rozwoju etyki w nauce na uczelniach polskich.

Wniosek końcowy

Na podstawie mojej wysokiej oceny osiągnięcia naukowego i aktywności organizacyjnej a także pracy dydaktycznej Habilitanta uważam, że osiągnięcia te dr n. med. Jana Jakuba Borysowskiego spełniają kryteria określone w art. 16 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455).

Prof. dr hab. n. med. Janusz Limon
Czł. rzecz. PAN i czynny PAU