



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII PUM

ul. Unii Lubelskiej 1 71-252 Szczecin

tel. 91/4253211, fax:91/4253211 e-mail: kgastro@pum.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Wojciech Marlicz

Katedra i Klinika Gastroenterologii, PUM

Ocena cyklu publikacji, stanowiących osiągnięcie naukowe pt. "Znaczenie mikrobioty jelitowej, przeszczepiania, preparatyki i parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po przeszczepieniu szpiku", dorobku naukowego, działalności organizacyjnej i dydaktycznej oraz popularyzującej naukę, Pana doktora nauk medycznych Jarosława Bilińskiego, ubiegającego się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Informacja o Habilitancie

Pan dr n. med. Jarosław Biliński jest absolwentem Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, które ukończył, zajmując 1 miejsce z najwyższą średnią ukończenia studiów wśród absolwentów kierunku lekarskiego, uzyskując w 2013 roku tytuł lekarza. W tym samym roku, dr Biliński rozpoczął staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym, Centralnym Szpitalu Klinicznym (obecnie CSK Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) w Warszawie. W latach 2014-2021 kontynuował pracę jako lekarz rezydent, przechodząc szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie hematologii, w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym WUM, a od września 2018 roku był zatrudniony na etacie asystenta w tej samej jednostce klinicznej, w której pracuje jako specjalista hematolog do dzisiaj. W 2014 roku rozpoczął

studia doktoranckie (zajmując II miejsce w rankingu, w trakcie rekrutacji) w Katedrze i Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, które ukończył przed terminem w 2017 roku, uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych, na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej pt. „Kolonizacja jelit przez bakterie antybiotykooporne u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego: znaczenie kliniczne i strategia postępowania”, pod opieką promotora, Kierownika Katedry i Kliniki Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM, profesora dr hab. n. med. Grzegorza Basaka.

W trakcie kariery lekarskiej, dr Jarosław Biliński starannie dbał o stałe podnoszenie kwalifikacji zawodowych, uczestnicząc aktywnie w specjalistycznych kursach i warsztatach, organizowanych w kraju (m.in. International Society of Microbiota, Kraków, 2019r.) i za granicą (m.in. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2018r.), wygłaszając wykłady (w tym wykłady plenarne na zaproszenie organizatorów), uczestniczył w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań (m.in., Narodowe Centrum Nauki (NCN) i Austrian Science Fund (FWF), a także przez wiele lat pracował na rzecz samorządu lekarskiego, społeczności lekarskiej i pacjentów, będąc Delegatem na Krajowy Zjazd Lekarzy i Członkiem Naczelnej Rady Lekarskiej (2022-2026), Wiceprezesem Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie (2018-2022), Członkiem Naczelnej Rady Lekarskiej (2018-2022), Delegatem na Krajowy Zjazd Lekarzy (2018-2022) i Wiceprzewodniczącym Porozumienia Rezydentów Ogólnopolskiego Związku Zawodowego Lekarzy (2015-2018). Dr Jarosław Biliński jest Stypendystą Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia w nauce na rok 2012/2013 a także, wielokrotnie otrzymywał Stypendium i Nagrody Rektora za osiągnięcia naukowe.

Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, zgodnie z art. 219, Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2018 poz. 1668), jest cykl 5 powiązanych tematycznie oryginalnych publikacji naukowych, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, w recenzowanych, renomowanych czasopismach medycznych, o wspólnym tytule: ”Znaczenie mikrobioty jelitowej, jej przeszczepiania, preparatyki i parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po przeszczepieniu szpiku”.

Ocena osiągnięcia naukowego

”Znaczenie mikrobioty jelitowej, jej przeszczepiania, preparatyki i parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po przeszczepieniu szpiku”

Prezentowany cykl prac obejmuje 5 prac, których sumaryczny współczynnik wpływu Impact Factor (IF) wynosi: 42,016. Łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) osiągnięcia naukowego stanowi 660 punktów. Wszystkie przedstawione w cyklu publikacje, noszą charakter prac oryginalnych, zostały wykonane, opracowane i opublikowane w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. W czterech pracach, Pan dr Biliński jest pierwszym autorem, a w pracy przedstawiającej systematyczny przegląd literatury z metaanalizą i jest pierwszym współautorem oraz autorem korespondencyjnym. Opublikowane i omawiane w cyklu prace Pana dr Jarosława Bilińskiego, stanowią istotny indywidualny wkład w naukę, dotyczący znaczenia mikrobioty jelitowej, jej przeszczepiania, preparatyki i optymalizacji parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów poddawanych procedurze przeszczepienia szpiku kostnego.

W swoich badaniach, prowadzonych od czasów studiów lekarskich, Pan dr Biliński szczególną rolę poświęcił ocenie roli mikrobioty jelitowej u pacjentów z chorobami krwi i dokonał krytycznej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa przeszczepu mikrobioty jelitowej (FMT) w tej grupie pacjentów. Zainteresowania dr. Bilińskiego dotyczyły m.in. ostrej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (acute graft-versus-host disease, aGvHD), będącej częstym, zagrażającym życiu powikłaniem po przeszczepieniu allogenicznych hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (alloHCT), a które występuje nawet u 25 do 50% biorców przeszczepów allogenicznych i jest drugą najczęstszą przyczyną śmierci (po nawrocie choroby podstawowej) w tej grupie chorych. Zagadnienie to jest szczególnie istotne, gdyż, liczba pacjentów z tym powikłaniem wzrasta z powodu rosnącej liczby wykonywanych przeszczepów allogenicznych oraz powszechnym stosowaniem profilaktyki antybiotykowej przed zabiegami transplantacji szpiku kostnego, co coraz częściej, wraz z innymi czynnikami środowiskowymi, prowadzi do zaburzeń mikrobiomu jelitowego, czyli tzw. dysbiozy jelit. Należy wspomnieć, iż profilaktyka choroby GvHD jest nadal ograniczona, obejmuje m.in. podawanie globuliny antytymocytarnej (ATG), inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus), metotreksatu (antagonista kwasu foliowego) lub mykofenolanu mofetylu a ostra postać choroby jest leczona głównie glikokortykosteroidami, z wysokim odsetkiem pacjentów (nawet do 60%) opornych na sterydoterapię. Poza tym brakuje wytycznych dotyczących zaawansowanego leczenia, w razie braku odpowiedzi na leki pierwszego

rzutu, co przekłada się na wysoką śmiertelność u pacjentów opornych na leczenie steroidami. Ograniczenia terapii wynikają z faktu, iż GvHD rozwija się jako konsekwencja aktywacji wielu procesów metabolicznych i immunologicznych, w których istotną rolę odgrywa mikrobiota jelitowa, łatwo ulegająca zaburzeniom na różnych etapach stosowania procedur transplantacyjnych.

Pomimo, iż pierwsze doświadczenia oceniające rolę mikrobioty jelitowej w patogenezie aGvHD przeprowadzono już w latach 70 XX-ego wieku, a ostatnie, prowadzone już w dobie sekwencjonowania nowej generacji (NGS) współczesne badania wykazały, że utrata różnorodności bakteryjnej jest związana z rozwojem aGvHD przewodu pokarmowego, wiedza ta nie była (i nadal nie jest) powszechnie wykorzystywana w praktyce lekarskiej. Biorąc pod uwagę doniesienia, iż dysbioza jelitowa może działać jako czynnik ryzyka GvHD, dr Biliński w prowadzonych badaniach naukowych udowodnił, iż kolonizacja przewodu pokarmowego bakteriami opornymi na antybiotyki (antibiotic-resistant bacteria, ARB) przed zabiegiem przeszczepu szpiku kostnego, może być markerem dysbiozy jelitowej oraz utraty tzw. zjawiska „oporności na kolonizację”, co stanowi czynnik ryzyka GvHD, głównie w zakresie przewodu pokarmowego. Prace dr. Bilińskiego, zbiegły się z publikacjami, także innych grup badawczych, potwierdzających, iż niska bioróżnorodność bakterii jelitowych, może korelować z niższym całkowitym przeżyciem i większą częstością występowania powikłań, w tym GvHD, a za główną przyczynę utraty różnorodności bakteryjnej podano stosowaną antybiotykoterapię przed i w trakcie procedury przeszczepu szpiku kostnego. Należy podkreślić, iż prace i obserwacje kliniczne prowadzone przez dr. Bilińskiego, pozwoliły na przedstawienie oryginalnej hipotezy (jednej z pierwszych na świecie), że mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w patogenezie i rozwoju aGvHD, którą to potwierdził, m.in. w badaniach dotyczących oceny skuteczności przeszczepiania mikrobioty jelitowej (fecal microbiota transplantation, FMT) w celu dekolonizacji bakterii opornych na antybiotyki z przewodu pokarmowego u pacjentów z obniżoną odpornością z nowotworami krwi i szpiku kostnego.

W celu optymalizacji i zwiększenia bezpieczeństwa FMT u pacjentów z chorobami krwi, dr Biliński postanowił przeprowadzić badania podstawowe i kliniczne, mające na celu ustalenie optymalnych parametrów, jakimi powinny charakteryzować się preparaty mikrobioty jelitowej oraz protokoły FMT dla pacjentów z ciężką, jelitową postacią aGvHD. Badania prowadzone przez dr. Bilińskiego są oryginalne, wpisują się w główne cele badawcze prowadzone przez wiodące ośrodki międzynarodowe i wychodzą naprzeciw dużemu zapotrzebowaniu praktycznemu, ze względu na nadal w dużym stopniu niekompletną wiedzę oraz brak aplikacji klinicznych w tej dziedzinie nauki i praktyki lekarskiej.

Cykl publikacji Habilitanta stanowią prace, w których przedstawiono, udokumentowano i przedyskutowano następujące założenia naukowe:

- i) kompleksowe poszerzenie wiedzy w zakresie oceny parametrów mikrobioty jelitowej mających praktyczny charakter dla celów wytwarzania preparatów mikrobioty dla uzyskania optymalnych jakościowo i bezpiecznych preparatów do leczenia chorych wysokiego ryzyka, w szczególności aGvHD,
- ii) ustalenie protokołu, wstępnego profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności w pilotażowych i jednocześnie jednych z pierwszych na świecie procedurach FMT w celu leczenia ciężkiej, sterydoopornej postaci aGvHD,
- iii) podsumowania dotychczasowych wyników wszystkich udokumentowanych procedur FMT w celu leczenia aGvHD za pomocą przeglądu systematycznego z metaanalizą.

Pierwsza publikacja cyklu pt.: "Multimodal Approach to Assessment of Fecal Microbiota Donors based on Three Complementary Methods" została opublikowana w *J Clin Med.* 2020; 9 (7):2036. doi: 10.3390/jcm9072036 (IF: 4,242 MEiN: 140 pkt)

W przedstawionej w cyklu publikacji dr Biliński przeprowadził serię eksperymentów, z wykorzystaniem różnych metod analitycznych, celem oceny stabilności składu mikrobioty jelitowej u różnych dawców w pewnym okresie czasu, celem odpowiedzi na pytanie, jaka jest najbardziej odpowiednia metoda oceny jakości mikrobioty jelitowej dla prawidłowej selekcji dawców kału oraz opracowania protokołu do identyfikacji „super dawców”, w szczególności, celem leczenia pacjentów z chorobami, takimi jak aGvHD. Ponadto, w pracy dr Biliński podjął się trudnego zadania identyfikacji tzw. „dobrych” i/lub „złych” dawców na podstawie analizy tzw. bakteryjnych wskaźników, celem znacznego uproszczenia procedury doboru dawców kału dla FMT. Dr Biliński przedstawił hipotezę, w której zaproponował, iż połączenie różnych metod analizy mikrobiomu do oceny różnych dawców, pozwala uzyskać więcej danych niż zastosowanie każdej z metod osobno. W tym celu w badaniach wykorzystał serię różnych stolców o różnych, wyselekcjonowanych losowo, zgodnie z opracowanym i opublikowanym już wcześniej przez Autora protokołem, którą poddał ocenie z wykorzystaniem następujących metod: i) cytometrii przepływowej, ii) hodowli klasycznych (tlenowych i beztlenowych) oraz, iii) sekwencjonowania wyizolowanego DNA regionu zmiennego V3-V4 16S rDNA. Opisany eksperyment wykonał w warunkach aerobowych, zgodnie z obowiązującymi w większości banków kału na świecie standardami a następnie zastosował tą samą metodykę w warunkach anaerobowych. Dzięki zastosowaniu metod cytometrii przepływowej

dr Biliński zaobserwował, iż oprócz komórek żywych i martwych w populacji mikrobioty kałowej występuje dodatkowa frakcja komórek mogąca stanowić populację tzw. sporów bakteryjnych. Preparaty FMT mogą zawierać różną liczbę sporów w zależności od sposobu przygotowaniu preparatu. W badaniach z wykorzystaniem klasycznych metod hodowlanych, dr Biliński był w stanie ustalić dawców, których mikrobiota kałowa charakteryzowała się największą liczbą gatunków poddających się hodowli z największą liczbą unikalnych gatunków bakterii. W toku analiz, dr Biliński zaobserwował, iż stosując hodowle konwencjonalne jako strategię oceny jakości próbek kału, istotne jest seryjne pobieranie próbek od poszczególnych dawców przez kilka dni, gdyż pojedyncze pobieranie próbek kału może być przyczyną uzyskiwania niereprezentatywnych i prawdopodobnie fałszywych wyników. Oceniając mikrobiotę kałową za pomocą metod sekwencjonowania regionów V3-V4 16S rDNA, Habilitant posłużył się zaawansowanymi metodami statystycznymi i porównując wszystkie oceniane metody wykazał, że screening mikrobioty jelitowej dawcy, przeznaczonej do zabiegu FMT ma krytyczne znaczenie w aspekcie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej metody u biorców podwyższonego ryzyka, jakimi są m.in. pacjenci z aGvHD.

W kolejnej, oryginalnej publikacji z cyklu pt.: “Fresh Versus Frozen Stool for Fecal Microbiota Transplantation-Assessment by Multimethod Approach Combining Culturing, Flow Cytometry, and Next-Generation Sequencing”, opublikowanej w 2022 roku, w *Front Microbiol.* 2022; 13:872735 (IF: 6,064 MEiN: 100 pkt), Habilitant zastosował opisane powyżej metody badawcze, celem porównania jakości preparatów FMT otrzymanych ze świeżego kału z preparatami otrzymanymi z kałów zamrożonych. Pomimo wykorzystywania zamrożonych preparatów FMT w praktyce klinicznej, brakuje dowodów literaturowych na skuteczność takiego protokołu (zamrożenie całego stolca, następnie rozmrożenie i przetworzenie) w porównaniu do stosowania świeżych preparatów FMT. Do przetestowania tej hipotezy, dr Biliński wykorzystał trzy komplementarne i opisane w pierwszej publikacji z cyklu metody: i) hodowlę w warunkach tlenowych i beztlenowych, ii) pomiar żywotności metodą cytometrii przepływowej oraz iii) sekwencjonowanie nowej generacji. Analizując wyniki, za pomocą zaawansowanych metod bioinformatycznych i technik sekwencjonowania materiału genetycznego bakterii, dr Biliński wykazał, iż w większości przypadków wybrane wskaźniki różnorodności biologicznej, pomimo, iż były nieco niższe dla próbek mrożonych, to różnice statystyczne przy porównywaniu próbek świeżych i mrożonych od tego samego dawcy były nieistotne. Niemniej jednak wykorzystując pozostałe metody analityczne, Autor wykazał, iż zamrażanie kału bez buforu kriokonserwującego, znacząco zmienia profil mikrobioty jelitowej a zmianę tę można zauważyć wykorzystując wszystkie metody łącznie, w tym przede wszystkim analizy z wykorzystaniem cytometrii przepływowej i klasycznych metod hodowlanych.

W pracy Habilitant wykazał, iż dokładny screening dawców oraz wytwarzanie preparatu FMT w warunkach beztlenowych są koniecznym warunkiem do spełnienia, aby zapewnić bezpieczeństwo pacjentów poddawanych zabiegom FMT.

Trzecia, oryginalna publikacja z cyklu pt: „Fecal microbiota transplantation in patients with acute and chronic graft-versus-host disease-spectrum of responses and safety profile. Results from a prospective, multicenter study”, została opublikowana w *Am J Hematol.* 2021; 96 (3): E88-E9 (IF: 13,268 MEiN: 140 pkt) i dotyczyła oceny skuteczności FMT u pacjentów z ostrą (aGvHD) i przewlekłą (cGvHD) chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, opornych na działanie steroidów z zajęciem przewodu pokarmowego i skolonizowanych bakteriami opornymi na antybiotyki (ARB). Opublikowana praca stanowiła pierwszy w świecie raport na temat zastosowania FMT u pacjentów z cGvHD oraz dotyczyła jednej z dwóch najliczniejszych kohort pacjentów leczonych FMT w przebiegu aGvHD. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) u pacjentów z aGvHD osiągnął 57% (8/14 FMT), w tym całkowita remisja (CR) wystąpiła po wykonaniu mniej niż połowy (6/14) zabiegów FMT. Wszyscy pacjenci oporni na leczenie FMT zmarli w ciągu 200 dni po zabiegu, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 66 dni. Natomiast u pacjentów z odpowiedzią na leczenie FMT mediana OS wyniosła 332 dni (HR 0,18 95% CI 0,03–0,93, $p < 0,005$). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) były częste i rozpoznano je u ponad połowy pacjentów, jednak większość z nich zakwalifikowano jako niezwiązane z procedurą FMT. We wnioskach pracy, Habilitant podkreślił, iż FMT w leczeniu aGvHD z zajęciem jelit powinno być wykonywane na wczesnym etapie choroby, pod ścisłym, specjalistycznym nadzorem medycznym.. Jednocześnie w swojej pracy, dr Biliński wskazał na potrzebę szczegółowego screeningu dawców mikrobioty jelitowej, konieczność przygotowywania preparatów najwyższej jakości, przede wszystkim celem uzyskania zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa stosowanej metody FMT.

W kolejnej, oryginalnej publikacji, pt.: „Fecal microbiota transplantation with ruxolitinib as a treatment modality for steroid-refractory/dependent acute, gastrointestinal graft-versus-host disease: A case series” opublikowanej w *Am J Hematol.* 2021; 96(12): E461-E463. doi: 10.1002/ajh.26365 (IF: 13,268 MEiN: 140 pkt), Habilitant, jako jeden z pierwszych na świecie, opisał serię pacjentów ze sterydooporną postacią aGvHD, leczonych terapią skojarzoną - ruxolitinibem i FMT. Podstawą zastosowanie terapii skojarzonej była wiedza na temat wspólnych mechanizmów działania immunomodulującego obu form terapii. Przygotowując protokół badania, Habilitant zmodyfikował pierwotny protokół FMT, w którym po włączeniu ruxolitinibu w małej dawce podawano pacjentowi „sesje FMT”, z zastosowaniem restrykcyjnego doboru dawców mikrobioty jelitowej za pomocą „screeningu”, łącznie do 6 zabiegów przeszczepienia mikrobioty

jelitowej, celem uzyskania całkowitej remisji. Na podstawie pilotażowego badania, Habilitant wykazał, iż połączenie ruxolitiniu z sesjami FMT (w szczególności preparatów bogatych w beztlenowce od dawców poddawanych restrykcyjnemu skringowi) może być skuteczniejsze oraz obarczone mniejszą liczbą poważnych działań niepożądanych niż każda z form leczenia, zastosowana osobno.

Ostatnią, piątą pracą z cyklu, jest systematycznym przeglądem literatury z metaanalizą, pt: „Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2023; 58(1):10-19 (IF: 5,174; MEiN: 140 pkt). Na podstawie wcześniejszych obserwacji, popartego opisanymi powyżej badaniami, na temat skuteczności zastosowania FMT u pacjentów z aGvHD, Habilitant postanowił, aby w ramach współpracy międzynarodowej, dokonać przeglądu systematycznego i metaanalizy, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa FMT w leczeniu GVHD po przeszczepie allogenicznym szpiku kostnego. Przegląd systematyczny został przygotowany zgodnie z przyjętymi zasadami redakcyjnymi, opublikowanymi w „Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses” (PRISMA), z wyszukiwaniem prac w bazach danych takich jak: PubMed, EMBASE, Web of Science i Cochrane Library. Spośród 23 badań włączonych do metaanalizy łącznie 242 pacjentów z GvHD po alloHCT leczono FMT, w tym u 161 (66,5%) uzyskano odpowiedź na leczenie, a 100 pacjentów uzyskało całkowite remisje (CR). W pracy ponadto analizie poddano drogi i metody podawania FMT oraz działania niepożądane związane z procedurą. W prezentowanym w cyklu prac, przeglądzie systematycznym z metaanalizą, dr Biliński wykazał, iż FMT ma korzystny wpływ terapeutyczny na leczenie GvHD i można tą metodę uznać za bezpieczną i obiecującą w leczeniu GvHD. Poza tym Habilitant podkreślił (co udowodnił także w opublikowanych oryginalnych pracach własnych) krytyczną rolę ścisłego monitoringu i nadzoru pacjentów jelitową postacią GvHD, poddawanych tej formie terapii.

Należy zaznaczyć, że wszystkie omawiane powyżej prace są nowatorskie, dotyczą bardzo istotnego problemu klinicznego i możliwości wykorzystania nowej, innowacyjnej terapii w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Należy podkreślić także dużą odwagę Habilitanta i całego zespołu klinicznego w stosowaniu FMT u pacjentów w grupach dużego ryzyka, z niedoborami odpornościowymi i chorobami nowotworowymi krwi, co w dużej mierze poparte było dużą wiedzą naukową i doświadczeniem klinicznym, a prowadzonych w czasie, w którym wiedza o tej formie leczenia była bardzo skąpa. Niewątpliwie dr Biliński należy do pionierów zastosowania FMT w praktyce hematologicznej.

Przedstawiony do recenzji cykl prac jest dobrze dobrany, kompleksowo zestawiony i omówiony. Uzyskane wyniki potwierdzają zasadność stosowania procedur FMT u pacjentów z chorobami krwi, konieczność dalszej optymalizacji protokołów dobierania dawców i przygotowywania materiału biologicznego do zabiegów transplantacji mikrobioty jelitowej. Uzyskane wyniki, wskazują także na konieczność prowadzenia dalszych badań u pacjentów ze schorzeniami układu krwiotwórczego z wykorzystaniem terapii opartych na mikrobiocie jelitowej. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę ograniczone możliwości terapeutyczne i ryzyko groźnych dla życia i zdrowia powikłań w badanych grupach pacjentów. Prowadzone przez dr. Bilińskiego badania i uzyskane w wyniki w toku ich realizacji, wskazują także na konieczność prowadzenia dalszych badań, najlepiej we współpracy z innymi ośrodkami specjalistycznymi i zespołami multidyscyplinarnymi w kraju i za granicą. Taką zresztą współpracę, Habilitant już prowadzi i kontynuuje we współpracy z lekarzami i naukowcami z różnych ośrodków badawczych, m.in. University of Jena, Jena, Niemcy, Université de Paris, Institut Cochin, Paris, France, Imperial College London, UK, Aerospace Center Hospital, Peking University Pekin, Chiny, University of Zagreb, Zagrzeb, Chorwacja, Instytut Mikrobiologii, Zakład Mikrobiologii i Biotechnologii Środowiskowej, Uniwersytet Warszawski, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Instytut Profilaktyki Zakażeń w Warszawie, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie). We współpracy z w/w ośrodkami Habilitant planuje prowadzenie dalszych badań, z wykorzystaniem FMT u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego a także w innych przewlekłych schorzeniach, w tym przeprowadzanie randomizowanych badań klinicznych w różnych grupach pacjentów. Poza tym ważnym aspektem w prowadzonej przez Habilitanta działalności naukowej, są badania w zakresie nauk podstawowych oraz badania dotyczące kontroli jakości preparatów stosowanych w terapii pacjentów z grup podwyższonego i wysokiego ryzyka.

W toku prowadzonych prac i na podstawie omawianego cyklu prac, będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, dr Jarosław Biliński wysunął szereg istotnych wniosków końcowych, które pozwalają na opracowanie i przedstawienie szerszej perspektywy wykorzystania uzyskanych wyników w praktyce klinicznej, a mianowicie wykorzystaniu opracowanej przez Habilitanta metodologii badania mikrobioty jelitowej, protokołu kwalifikacji i standaryzacji mikrobioty jelitowej, zwłaszcza w aspekcie opracowywanej przez Komisję Europejską dyrektywy, która włącza mikrobiotę jelitową jako „Substance of Human Origin (SoHO)”. Pionierskie badania Habilitanta, mogą przyczynić się do opracowania nowych protokołów kontroli jakości, standaryzacji i technologii wytwarzania preparatów FMT. Dr Biliński w swoich pracach wykazał, iż transplantacja mikrobioty

jelitowej może być obiecującą alternatywą dla pacjentów leczonych w ośrodkach transplantacyjnych z powodu serydoopornej i serydozależnej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, co dostrzeżono i uwzględniono w wytycznych Europejskiego Towarzystwa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT), największego autorytetu dla transplantologów i największej organizacji zajmującej się omawianym tematem. Opracowane przez dr. Bilińskiego protokoły leczenia chorych stanowią wzór postępowania w leczeniu schorzeń, w których istotną rolę odgrywają zaburzenia mikrobioty jelitowej.

Ocena pozostałego dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć dydaktycznych, działalności organizacyjnej i popularyzującej naukę

Poza przedstawionym do recenzji cyklem prac, dorobek naukowy Autora obejmuje prace, dotyczące przyczyn, diagnostyki i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) i powikłań septycznych u pacjentów poddawanych transplantacji szpiku, immunologii, immunoonkologii, mikrobiomu i jego oddziaływania z organizmem człowieka. W ramach prowadzonych badań dr Biliński wykazał, iż kolonizacja jelit bakteriami antybiotykoopornymi jest niezależnym markerem dysbiozy jelitowej i stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu u pacjentów poddawanych allogenicznym przeszczepom szpiku kostnego. Jako pierwszy na świecie, dr Biliński wraz z zespołem opracował protokół i przeprowadził badanie prospektywne ze skutecznym wykorzystaniem FMT, w celu dekolonizacji bakterii antybiotykoopornych z przewodu pokarmowego u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego, które zostało opublikowane z wysoką liczbą cytowań.

Habilitant w toku studiów na kierunku lekarskim, a później pracy zawodowej, był laureatem wielu konkursów oraz Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, ukończył przed czasem studia doktoranckie w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym i obronił z wyróżnieniem rozprawę doktorską. Dr Biliński jest Laureatem prestiżowej Nagrody Wydziałowej V Wydziału Lekarskiego Polskiej Akademii Nauk, a w 2020 roku został wybrany „Młodym Ambasadorem Europejskiego Towarzystwa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT) oraz zwycięzcą w konkursie „Złoty OTIS” w kategorii „debiut naukowy roku”. Habilitant jest także kierownikiem, współbadaczem lub współkierownikiem w licznych grantach naukowych i projektach badawczych.

Dorobek naukowy dr Jarosława Bilińskiego obejmuje 35 publikacji w czasopismach naukowych, w tym 30 publikacji w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR) z Impact Factor

oraz dwie monografie naukowe. Sumaryczny Impact Factor, na dzień złożenia wniosku o tytuł doktora habilitowanego wynosi: 210,528 (wg listy Journal Citation Reports wg roku opublikowania), z punktacją MNiE = 2929 punktów, w tym Impact Factor, przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych wynosi 19,089 punktów, z punktacją MEiN = 157 punktów, a po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, sumaryczny Impact Factor wynosi 184,915 punkty (w tym 58,331 za prace oryginalne w suplementach), z punktacją MEiN: 2512 punkty (w tym 280 za prace oryginalne w suplementach). Łącznie (przed i po uzyskaniu stopnia doktora) bez listów do redakcji i prac w badaniach wielośrodkowych Impact Factor wynosi 204 punkty, z punktacją MEiN = 2669. Index Hirsha habilitanta wynosi 12 (wg bazy Google Scholar z dn. 12.01.2024), 11 (wg bazy Web of Science z dn. 6.06.2023 i raportu Biblioteki WUM) 8 (wg bazy Scopus z dn. 6.06.2023 i raportu Biblioteki WUM). Liczba cytowań (bez autocytowań) 679 (wg bazy Google Scholar z dn. 6.06.2023; dane nie ukazane w analizie biblioteki) 409 (wg bazy Web of Science z dn. 6.06.2023 i raportu Biblioteki WUM) 443 (wg bazy Scopus z dn. 6.06.2023 i raportu Biblioteki WUM)

W dorobku Habilitanta, na uwagę zasługuje także działalność związana z komercjalizacją nauki prowadzonej w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, uwieńczona powołaniem Human Biome Institute – spółki biotechnologicznej o charakterze spin-off WUM, prowadzącą działalność badawczą – rozwojową, która jest pierwszą w Polsce i jedną z nielicznych w Europie spółką biotechnologiczną pracującą w obszarze mikrobiomu człowieka, posiadającą bank mikrobioty jelitowej, z wdrożeniem na rynek polski preparatów mikrobioty jelitowej FMT do stosowania u ludzi. Preparaty te służą wykonaniu transplantacji mikrobioty jelitowej – transferu mikroorganizmów jelitowych dawcy do przewodu pokarmowego pacjenta w celach leczniczych. Preparaty opracowane przez Human Biome Institute (w tym innowacyjny na skalę kraju produkt FMT zawarty w kapsułkach) zapewniają wysoką, ponad 90% skuteczność leczenia najczęstszych infekcji wewnątrzszpitalnych, nawrotowych zakażeń *Clostridiodes difficile*. Dzięki staraniom dr. Bilińskiego, spółka prowadzi ultranowoczesne badania naukowe i rozwojowe mające na celu wprowadzenie na rynek leków opracowanych na bazie mikrobioty jelitowej - Bioterapeutyków Nowej Generacji, wytwarzanych w ultranowoczesnym laboratorium, co może zagwarantować spółce osiągnięcie dużego sukcesu o zasięgu międzynarodowym.

Dr Jarosław Biliński w czasie swojej kariery akademickiej pełnił także funkcję recenzenta prac i grantów w Austrian Science Fund (FWF), Narodowym Centrum Nauki, Experimental Hematology & Oncology Journal, Frontiers in Microbiology Journal, Warsaw International Medical Congress. Poza tym był promotorem pracy licencjackiej na Wydziale Nauk o Zdrowiu, Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego, Pani mgr Aleksandry Sławińskiej, pt. „Wpływ diety dawców mikrobioty jelitowej na parametry uformowania stolca według skali Bristolskiej oraz gęstość i objętość mierzoną ilością powstałych kapsulek w procesie wytwarzania preparatów mikrobioty jelitowej”, którą to Doktorantka obroniła z wyróżnieniem w 2023 roku. Aktualnie, Habilitant jest promotorem dwóch doktorantów Szkoły Doktorskiej, Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie. Z innych ważnych osiągnięć należy wymienić aktywny udział w zjazdach, sympozjach i konferencjach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym, a także prowadzenie zajęć dydaktycznych z hematologii dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz studentów Oddziału Nauczania w Języku Angielskim (English Division), zajęć praktycznych w Centrum Symulacji Medycznej dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, oraz seminariów dla lekarzy specjalizujących się w transplantologii klinicznej w ramach kursów specjalizacyjnych CMKP, CKP WUM.

PODSUMOWANIE

Pan dr n. med. Jarosław Biliński, ubiegający się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, jest absolwentem Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, które ukończył, zajmując 1 miejsce z najwyższą średnią ukończenia studiów wśród absolwentów kierunku lekarskiego, uzyskując w 2013 roku tytuł lekarza. W tym samym roku, dr Biliński rozpoczął staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym, Centralnym Szpitalu Klinicznym (obecnie CSK Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) w Warszawie. W latach 2014-2021 kontynuował pracę jako lekarz rezydent, przechodząc szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie hematologii, w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym WUM, od września 2018 roku zatrudniony na etacie asystenta w tej samej jednostce klinicznej, w której jest zatrudniony jako specjalista hematolog.

W latach 2014 – 2017 odbył studia doktoranckie ((II miejsce w rekrutacji) w Katedrze i Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Studia doktoranckie ukończył z powodzeniem rok przed terminem, uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych, na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej pt. „Kolonizacja jelit przez bakterie antybiotykooporne u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego: znaczenie kliniczne i strategia postępowania”, której promotorem był Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM, prof. dr hab. n. med. Grzegorz Basak.

Dorobek naukowy dr Jarosława Bilińskiego obejmuje 35 publikacji w czasopismach naukowych, w tym 30 publikacji w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR) z Impact Factor oraz 2 monografie naukowe. Sumaryczny Impact Factor, na dzień złożenia wniosku o tytuł doktora habilitowanego wynosi: 210,528 (wg listy Journal Citation Reports wg roku opublikowania), z punktacją MNiE = 2929 punktów.

Habilitant w toku studiów na kierunku lekarskim był laureatem wielu konkursów oraz Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, ukończył przed czasem studia doktoranckie w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym i obronił z wyróżnieniem rozprawę doktorską. Dr Biliński jest Laureatem wielu prestiżowych nagród związanych z działalnością naukową i zawodową.

Na szczególną uwagę, poza działalnością naukową, zasługuje jego działalność organizacyjna oraz praca na rzecz samorządu lekarskiego, społeczności lekarskiej i pacjentów.

Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, zgodnie z art. 219, Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2018 poz. 1668), jest cykl 5 powiązanych tematycznie oryginalnych publikacji naukowych opublikowanych, po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, w recenzowanych, renomowanych czasopismach medycznych, o wspólnym tytule: "Znaczenie mikrobioty jelitowej, jej przeszczepiania, preparatyki i parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po przeszczepieniu szpiku". Badania dr. Bilińskiego, oceniające rolę, skuteczność i bezpieczeństwo transplantacji mikrobioty jelitowej u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego należą do pionierskich i stanowią istotny wkład w rozwój medycyny na gruncie krajowym i międzynarodowym.

Wniosek końcowy

Dorobek naukowy i wyniki opublikowanych prac, stanowiących osiągnięcie naukowe w pełni uzasadniają wniosek o nadanie dr n. med. Jarosławowi Bilińskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Aktywności naukowa i zawodowa dr. Bilińskiego wskazują, iż jest on samodzielnym naukowcem, dysponującym bogatym warsztatem naukowym, badawczym, popartym bogatym doświadczeniem klinicznym. Dr Jarosław Biliński potrafi stawiać odważne hipotezy naukowe oraz skutecznie i umiejętnie

je rozwiązywać. Jego zainteresowania naukowe mają bardzo praktyczny aspekt kliniczny i dotyczą problemów leczenia pacjentów z ciężkimi chorobami układu krwiotwórczego. Hipotezy, cele i zadania badawcze formułuje i realizuje samodzielnie, ale także z łatwością nawiązuje współpracę interdyscyplinarną z naukowcami i klinicystami w kraju i za granicą. Jego badania mają aspekt nowatorski i stanowią istotny wkład w naukę na poziomie międzynarodowym.

W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych i Senatu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o kontynuowanie postępowania habilitacyjnego i nadanie dr n. med. Jarosławowi Bilińskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, zgodnie z art. 219, Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2018 poz. 1668), jest cykl 5 powiązanych tematycznie oryginalnych publikacji naukowych opublikowanych, po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, w recenzowanych, renomowanych czasopismach medycznych, o wspólnym tytule: "Znaczenie mikrobioty jelitowej, jej przeszczepiania, preparatyki i parametrów jakościowych w profilaktyce i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po przeszczepieniu szpiku".

Wojciech Marlicz

prof. dr hab. n. med. Wojciech Marlicz
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
1160270

Szczecin 12.01.2024r