

Zakład Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofs

ul. J. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok; tel./fax: +48 85 74 50 618; e-mail: immunoklin@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. Anna Stasiak-Barmuta
Kierownik
Zakładu Immunologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych
dr n. med. Andrzeja Eljaszewicza w związku z postępowaniem habilitacyjnym**

Dr n. med. Andrzej Eljaszewicz jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Ukończył kierunek Biotechnologia ze specjalizacją Biotechnologia Medyczna. W roku 2012 uzyskał także tytuł doktora nauk medycznych.

W latach 2006 – 2013 dr Eljaszewicz pracował w Katedrze i Zakładzie Immunologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, początkowo na stanowisku starszego technika, kolejno – asystenta. Od roku 2013 zatrudniony jest na stanowisku specjalisty naukowo-technicznego w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W latach 2015-2016, kolejno w roku 2018 odbył ponad roczny staż w Swiss Institute of Allergy and Asthma Research Uniwersytetu w Zurichu.

Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego w formie cyklu powiązanych tematycznie publikacji

Na osiągnięcie naukowe dr n. med. Andrzeja Eljaszewicza zatytułowane „Wpływ terapii immunomodulacyjnych i cytostatycznych na poszczególne subpopulacje monocytów, komórek progenitorowych i macierzystych w przebiegu wybranych chorób zapalnych i rozrostowych” składa się sześć prac o sumarycznym Impact Factor 20,079 i punktacji MNiSW – 150. Wszystkie prace zostały zrealizowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Habilitant określa swój w ich tworzeniu udział na 30 do 66%. W trzech pracach jest dr Andrzej Eljaszewicz pierwszym, w jednej drugim, w jednej trzecim i w jednej ostatnim autorem. Jako *addendum* do prac dołączone są stosowne oświadczenia współautorów.

Celem realizowanych przez Habilitanta prac badawczych było „lepsze poznanie mechanizmów towarzyszących rozwojowi chorób degeneracyjnych oraz rozrostowych”.

Szczegółowe cele obejmowały ocenę potencjału regeneracyjnego związanego z systemową mobilizacją komórek macierzystych i progenitorowych, ocenę aktywacji komórek nieswoistej odpowiedzi immunologicznej – różnych subpopulacji monocytów oraz ocenę wpływu terapii immunomodulacyjnych i cytostatycznych na mobilizację powyższych subpopulacji o potencjale regeneracyjnym.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego oceniał Habilitant mobilizację komórek o potencjale regeneracyjnym u osób chorujących na przewlekłe zapalenie nerek - nefropatii IgA. Zaobserwował, iż zapalenie indukowało selektywną mobilizację komórek VSEL's definiowanych jako bardzo małe komórki o cechach embrionalnych, nie wpływało na mobilizację komórek HSC i endotelialnych komórek progenitorowych (EPCs). Zapalenie nerek indukowało też zwiększone systemowe dojrzewanie monocytów populacji M2, tj. komórek o potencjale przeciwzapalnym.

Kolejne trzy prace dotyczyły oceny wpływu rekombinowanego czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) na mobilizację komórek macierzystych. W przeprowadzonych badaniach wykazał dr Eljaszewicz, iż podawanie egzogenego czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów powoduje znaczący wzrost liczby komórek HSC, ale również innych komórek o silnym potencjale regeneracyjnym, jak EPCs i VSELS. Egzogeny G-CSF stymulował również proliferację monocytów pośrednich.

W jednej z prac oceniał Habilitant wpływ terapii G-CSF na naturalne procesy regeneracyjne obserwowane u dzieci z dystrofią mięśniową. Podawanie rekombinowanego G-CSF zwiększało liczbę komórek HSC, EPCs oraz wszystkich trzech subpopulacji monocytów. Obserwowany w osoczu wzrost stężenia sCD163, markera makrofagów M2, zdawał się wskazywać, iż G-CSF pobudza dojrzewanie makrofagów w kierunku przeciwzapalnym i progenitorowym. Jako implikację praktyczną uzyskanych rezultatów rozważa Habilitant możliwość podawania egzogenego G-CSF do rutynowej terapii wspomagającej regenerację w chorobach zwyrodnieniowych i degeneracyjnych.

Kolejny etap badań to ocena wpływu terapii hormonalnej – podawanie egzogenego FSH na proces mobilizacji komórek o potencjale regeneracyjnym. Efektem stosowanej terapii była, niezależna od SDF-1, mobilizacja HSC i VSELS. Opisany efekt osiągnięto dzięki zastosowaniu dostępnych, uznanych schematów terapeutycznych.

Istotnym etapem badań była ocena wpływu białek BAFF - czynnika aktywującego limfocyty B i APRIL - ligandu indukującego proliferację na namnażanie komórek blastycznych ostrej białaczki szpikowej. Badaniami objęto dwie grupy pacjentów – odpowiadających i nieodpowiadających na standardową chemioterapię. Jednym z elementów przeprowadzonej

analizy była ocena wpływu białek BAFF i APRIL na żywotność komórek blastycznych charakteryzowanych ekspresją receptora CD33. U pacjentów odpowiadających na leczenie dodanie, do hodowanych w obecności cytostatyków, białek BAFF i APRIL nie zwiększało żywotności komórek blastycznych, natomiast znacząco wzrastała żywotność komórek blastycznych u osób nieodpowiadających na leczenie, co więcej komórki te nie wykazywały ekspresji na poziomie białka. BAFF-R i TACI ulegały zróżnicowanej ekspresji na komórkach blastycznych. Zaobserwowane przez dr Eljaszewicza zależności zdają się wpisywać w obszar ewentualnych czynników predykcyjnych wpływu terapii na rokowanie u pacjentów chorujących na AML.

Kontynuacją powyższego kierunku badań była ocena dystrybucji poszczególnych subpopulacji monocytów u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania CLL. I tak u pacjentów wymagających terapii obserwowano wyższe stężenie sCD163 w surowicy w odniesieniu do analogicznej wartości obserwowanej u pacjentów będących w okresie remisji choroby. Zastosowanie chemioterapii istotnie zmniejszyło liczbę krążących monocytów o fenotypie CD14⁺CD16⁺⁺, komórek prekursorowych makrofagów M2, przy jednoczesnym wzroście stopnia ekspresji cząsteczki CD163 na powierzchni monocytów i znamienym spadku stężenia sCD163 w surowicy.

Podsumowując, w mojej opinii osiągnięcie naukowe dr Andrzeja Eljaszewicza obejmujące szeroko rozumiane zagadnienie „Wpływu terapii immunomodulacyjnych i cytostatycznych na poszczególne subpopulacje monocytów, komórek progenitorowych i macierzystych w przebiegu wybranych chorób zapalnych i rozrostowych” spełnia kryteria spójności tematycznej, posiada cechy naukowej nowości i potwierdza naukową samodzielność Habilitanta, co w pełni koresponduje z zapisami ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust. 2 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Ocena dorobku naukowego

Na dorobek naukowy dr n. med. Andrzeja Eljaszewicza składa się 49 publikacji, w tym 29 prac oryginalnych, z których 6 (IF - 20,079, punkty MNiSW – 150) stanowi osiągnięcie naukowe zatytułowane „Wpływ terapii immunomodulacyjnych i cytostatycznych na poszczególne subpopulacje monocytów, komórek progenitorowych i macierzystych w przebiegu wybranych chorób zapalnych i rozrostowych”. Habilitant jest też współautorem 5 prac poglądowych, 13 rozdziałów w podręcznikach i 44 komunikatów zjazdowych. Sumaryczny IF wszystkich opublikowanych prac wynosi 94,086 i 813 punktów MNiSW. Liczba cytowań wg Web of Science – 242 i Index Hirscha – 9.

Podejmowana przez dr Eljaszewicza tematyka badawcza obejmowała przede wszystkim poznanie mechanizmów kontroli procesu zapalnego. Już w czasie studiów, jako aktywny członek Studenckiego Koła Naukowego Biofizyków, Habilitant prowadził prace nad oceną kinetyki dezaktywacji kamptotecyny, alkaloidu roślinnego o aktywności przeciwnowotworowej.

W Kole Naukowym Immunologii Komórkowej przy Katedrze i Zakładzie Immunologii prowadził badania oceniające procesy immunologiczne towarzyszące zapaleniu śluzówki żołądka o etiologii *Helicobacter pylori*. Badał też możliwości modulowania odpowiedzi immunologicznej poprzez podaż wybranych szczepów bakterii kwasu mlekowego.

Po zatrudnieniu na stanowisku starszego technika, kolejno w ramach studiów doktorskich, realizował Habilitant projekt, którego celem była ocena aktywacji odpowiedzi immunologicznej u chorych na nowotwory żołądka. Do najważniejszych osiągnięć tego okresu zalicza dr Eljaszewicz:

1. Charakterystykę fenotypu i funkcji monocytów/makrofagów u pacjentów chorych na nowotwory
2. Wykazanie immunomodulacyjnego wpływu wybranych szczepów bakterii kwasu mlekowego (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*) oraz ich potencjalnej przydatności w eradykacji *Helicobacter pylori*
3. Wykazanie przeciwzapalnych właściwości nowego kwasu 2-((4(4-nitrofenylo)-5-fenylo-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)metylo)akrylowego oraz nowego kwasu 2-((5-pirydyn-2-ylo)-4-p-tolio-4H-1,2,4-triazol-3-ylo)metylo)akrylowego
4. Scharakteryzowanie fenotypu i funkcji komórek NK u dzieci z ALL

Po zakończeniu projektu doktorskiego Habilitant podjął pracę w nowo utworzonym Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej i Immunoregulacji, gdzie konsekwentnie realizuje swoje dotychczasowe zainteresowania uzupełnione o ocenę mechanizmów towarzyszących regeneracji tkanek i organów. W realizowanych badaniach wyróżnia dwa, powiązane ze sobą tematycznie kierunki, jak:

1. Poszukiwanie nowych mechanizmów komórkowych i molekularnych kontrolujących rozwój choroby nowotworowej, w tym:
 - a. Wykazanie prognostycznego znaczenia ekspresji receptora PD-1 na powierzchni limfocytów T CD4⁺ u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)
 - b. Wykazanie prognostycznego znaczenia poziomu ekspresji receptora Cd25 na powierzchni limfocytów T CD4⁺ u pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną (AML)

- c. Wykazanie potencjalnej roli hormonów płciowych w rozwoju białaczki (AML oraz CLL)
 - d. Wykazanie prognostycznego znaczenia analizy ekspresji Jag1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
 - e. Wykazanie podwyższonego potencjału transmigracyjnego monocytów krwi obwodowej u pacjentów z nowotworami żołądka
2. Ocenę wpływu wybranych elementów swoistej i nieswoistej odpowiedzi immunologicznej w rozwoju i kontroli zapalenia alergicznego oraz przełamania tolerancji na alergen, w tym:
- a. Określenie wzajemnych interakcji pomiędzy limfocytami T pomocniczymi (CD4+) zdolnymi do wytwarzania IL-10 oraz tymi, które są zdolne do odpowiedzi na jej działanie poprzez ekspresję receptora CD210 w odpowiedzi na prowokację alergenem swoistym u osób uczulonych na roztocza kurzu domowego
 - b. Wykazanie immunomodulacyjnych właściwości 1,25-(OH)₂D₃ polegające na obniżaniu ilości monocytów prozapalnych produkujących TNF
 - c. Scharakteryzowanie odpowiedzi immunologicznej związanej z tolerogennymi limfocytami B u pacjentów alergicznych oraz u osób narażonych na działanie jadu pszczoł

Dr Andrzej Eljaszewicz był wykonawcą 6 krajowych grantów naukowych, 3 finansowanych z funduszy MNiSW, 2 prowadzonych w ramach programu STRATEGMED Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, jednego w ramach programu Bioinkubator+. Był też kierownikiem 2 i wykonawcą kolejnych 2 grantów naukowych finansowanych ze źródeł fundacji CK-CARE, ERS i EAACI.

W ramach działalności statutowej UMB i UMK kierował trzema i był wykonawcą 17 projektów badawczych.

Swoją wiedzę i umiejętności w zakresie przede wszystkim nowoczesnych metod badawczych, doskonalił Habilitant na licznych kursach i stażach, tak krajowych, jak i zagranicznych.

Dr Andrzej Eljaszewicz jest laureatem kilkunastu nagród i wyróżnień, jest też recenzentem kilkunastu czasopism o zasięgu międzynarodowym.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Andrzej Eljaszewicz w latach 2008-2013 prowadził zajęcia ze studentami CM UMK na kierunku lekarskim, kierunkach analityka medyczna, farmacja, biotechnologia i kosmetologia. Jest promotorem pomocniczym 3 rozpraw doktorskich, opiekunem naukowym grantów w ramach programu „Strategy of Excellence Project – the University of Research of the Future”

oraz Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego – „Students KNOW”, opiekunem naukowym doktoranta realizującego studia doktorskie w ramach projektu ImpRESS Cofund Horizon 2020.

Wniosek końcowy

Dr Andrzej Eljaszewicz ma bardzo bogaty i ciekawy dorobek naukowy świadczący o głębokiej i rzetelnej wiedzy wykraczającej nierzadko poza obszar reprezentowanej przez Siebie dziedziny. Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe, jak i pozostały dorobek publikacyjny jest wartościowym wkładem Habilitanta w poszerzanie wiedzy na temat progresji stanu zapalnego i możliwości jego modulacji poprzez modyfikację mechanizmów immunoregulacji.

Biorąc zatem pod uwagę dorobek publikacyjny, wysoki Index Hirscha, liczbę cytowań wg Web of Science, recenzowanie prac w licznych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, kierownictwo i wykonawstwo grantów naukowych krajowych i zagranicznych oraz działalność dydaktyczną stwierdzam, iż dr n. med. Andrzej Eljaszewicz spełnia warunki wymagane do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego, określone 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 2017 poz. 1789) i art. 179 ust.2 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.1669). Mam zatem zaszczyt wystąpić z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Andrzeja Eljaszewicza do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Łączę wyrazy szacunku,

Prof. dr hab. n. med. Anna Stasiak-Barmuta

KIEROWNIK
Zakładu Immunologii Klinicznej


prof.dr hab.n.med. Anna Stasiak-Barmuta

Białystok, 14 listopada 2019