

Dotyczy: Oceny dorobku naukowego, szczególnego osiągnięcia oraz pracy organizacyjno-dydaktycznej dr n. med. Przemysława Pawłowskiego w procesie kwalifikacyjnym do stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych

Oceny dokonałem w oparciu o następujące dokumenty dostarczone przez Centralną Komisję ds. tytułów naukowych:

1. Autoreferat,
2. Szczególne osiągnięcie naukowe wraz z oświadczeniami współautorów,
3. Wykaz opublikowanych prac wraz ze streszczeniami zjazdowymi oraz analizą bibliometryczną publikacji naukowych dokonaną przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,
4. Wybrane prace z dorobku

1. Dane ogólne:

Dr n. med. Przemysław Pawłowski jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku w 2001 r. Wkrótce po odbyciu stażu lekarskiego i rozpoczęciu pracy od 1.XI.2002 na stanowisku asystenta w Klinice Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza UMB obronił pracę doktorską (13.XII.2019) pt:“ Ekspresja cząsteczek adhezyjnych na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży”. Habilitant wykazywał się dużą inicjatywą organizacyjną. Od 2005 roku od podstaw organizował pierwszą na Podlasiu, Pracownię Elektrofizjologii Narządu Wzroku. W roku 2007 otrzymał 9 miesięczne stypendium w tej dziedzinie u Prof. E. Zrennera, byłego prezydenta Międzynarodowego Towarzystwa Klinicznej Elektrofizjologii Wzroku (ISCEV), kierownika Instytutu Badań Naukowych w Okulistyce w Tybindze, Niemcy. W tym czasie pracował w Poradni Dziedzicznych Chorób Zwyrodnieniowych

Siatkówki oraz prowadził badania naukowe w dziedzinie elektrofizjologii wzroku. Od 2009 roku dr n. med. Przemysław Pawłowski w ramach grantu z Projektu EOG „Widok na przyszłość” - Kliniki Okulistyki Dziecięcej, przy współudziale twórcy systemu Richarda Robsona, (Cambridge, Wielka Brytania) zajął się wdrożeniem badań elektrofizjologicznych na pierwszym aparacie w Polsce ESPION E3 (Diagnosys, LLC). Do dziś wykonał oceny ponad 2000 badań elektrofizjologicznych w tym konsultacji ERG z całej Polski w dziedzinie rzadkich chorób zwyrodnieniowych siatkówki (dystrofii siatkówki). Równocześnie habilitant rozwijał się prężnie jako okulista oraz mikrochirurg. W roku 2008 otrzymał specjalizację w dziedzinie okulistyki. W dalszym latach 2013-2017 organizował chirurgię szklistkowo-siatkówkową w Szpitalu Wojewódzkim im. J. Śniadeckiego w Białymstoku. Jednocześnie habilitant kontynuował pracę naukową. W latach 2013-2017 habilitant zatrudniony jako asystent w Zakładzie Patomorfologii Lekarskiej, Katedry Biostruktury, UMB prowadził prace badawcze nad tkanką włóknisto-tłuszczową oczodołu. Materiał pozyskany po dekompresji oczodołów z powodu Orbitopatii Gravesa, sprowadzony został do Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, dzięki współpracy z Prof. A. Eckstein z kriobanku Uniwersyteckiej Kliniki Okulistycznej z Essen, w Niemczech. Wśród dokonań organizacyjnych dr. n. med. na uwagę zasługuje fakt, podjęcia się reaktywacji i organizacji od podstaw Oddziału Okulistycznego Szpitala Wojewódzkiego im. L. Rydygiera w Suwałkach, którego habilitant jest kierownikiem od 1.10.2017 roku.

Dr n. med. Przemysław Pawłowski intensywnie rozwijał się w dziedzinie elektrofizjologii, orbitopatii tarczycowej a następnie mikrochirurgii oka. W roku 2007 odbył międzynarodowy kurs wraz z sympozjum Europejskiej Grupy Orbitopatii Gravesa „EUGOGO” - w Moguncji (Mainz), Niemcy. W 2009 otrzymał certyfikat ISCEV (Międzynarodowego Towarzystwa Klinicznej Elektrofizjologii Narządu Wzroku) w Padwie, Włochy. W 2014 oraz 2017 2-krotnie uczestniczył w kursach Europejskiej Szkoły Zaawansowanych Studiów w Okulistyce (ESASO), w Lugano, Szwajcaria. W międzyczasie brał również wielokrotnie udział w organizowanych szkolenia z zakresu witrektomii przez Centrum Doskonałości przy Klinice Okulistyki Ogólnej w Lublinie. W 2014 odbył także certyfikowane szkolenie w jednym z największych ośrodków na świecie z zakresu fakoemulsyfikacji zaćmy – w Szpitalu Okulistycznym Prof. Agarwal’a – Prezesa Międzynarodowego Towarzystwa Chirurgii Refrakcyjnej (International Society of Refractive Surgery), Chennai, Indie.

Kandydat w swym dorobku był kierownikiem lub współautorem w sumie 15 prac statutowych badawczych UMB. Aktywnie uczestniczył w 23 sympozjach w tym 13- krotnie w kongresach zagranicznych oraz 10-krotnie w zjazdach krajowych. Habilitant został 3-krotnie nagrodzony na sympozjach międzynarodowych, a wyróżnione prace zostały opublikowane w międzynarodowych pismach z indeksem filadelfijskim. Dr n. med. Przemysław Pawłowski posiada również międzynarodowe kusy i certyfikaty świadczące o biegłej znajomości języka angielskiego i niemieckiego.

Habilitant jest również recenzentem w międzynarodowych pismach Journal of Diabetes and its Complications (2,792 IF), Medicine (2,028 IF), British Journal of Ophthalmology (3,384 IF), a także członkiem międzynarodowych towarzystw ISCEV (Międzynarodowego Towarzystwa Klinicznej Elektrofizjologii Wzroku) oraz EVER (Europejskiego Towarzystwa Badań Naukowych Narządu Wzroku).

2. Działalność dydaktyczna i akademicka:

W latach 2006, oraz 2008-2013 nauczyciel akademicki na Wydziale Lekarskim oraz Wydziale Nauk o Zdrowiu w dziedzinie okulistyki w Klinice Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza, UMB. W 2007 stypendysta Tistou i Charlotte Kerstan Vision 2000 w Centrum Okulistyki, Instytutu Badań Naukowych w Okulistyce - Tybinga (Tübingen), Niemcy. Praca naukowa w Dziedzinie Elektrofizjologii Wzroku oraz Poradni Dziedzicznych Zwyródnień Siatkówki. Od 2010 pełnił opiekę nad kołem Naukowym „ERG” przy Klinice Okulistyki Dziecięcej UMB, praca koła została nagrodzona II miejscem w sekcji Pediaatria i Neurologia na Międzynarodowej konferencji BIMC w Białymstoku. W latach 2014-2017 prowadził zajęcia dydaktyczne z patomorfologii narządu wzroku w Zakładzie Patomorfologii Lekarskiej, UMB.

3. Ocena dorobku naukowego:

Na dorobek naukowy kandydata (w oparciu o analizę bibliometryczną) składają się łącznie 28 publikacji naukowych: 22 prac oryginalnych twórczych, 2 prac poglądowych, 4 opisów przypadków, 1 listu do edytora, w których habilitant jest pierwszym lub drugim autorem aż w 17 pracach. Dorobek naukowy uzupełniają streszczenia zjazdowe w liczbie 23

doniesień, w tym 13 ze zjazdów międzynarodowych oraz 10 ze zjazdów krajowych. Całkowity Impact Factor publikacji wynosił: 24,891 z liczbą punktów MNiSW 294. Łączna punktacja wliczając list do redakcji IF - 25,732 oraz 309 punktów MNiSW. Indeks Hirsch według Web of Science Core Collection 55 - index wynosił 5, All Data 98 index 7.

Prace naukowe kandydat opublikował w dobrych i bardzo dobrych czasopismach naukowych anglojęzycznych, znajdujących się na liście filadelfijskiej, między innymi w: *Folia Histochemica et Cytobiologica*, *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *Mediators of Inflammation*, *Hormone and Metabolic Research*, *Journal of Applied Genetics*, *Advances in Medical Sciences*, *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* oraz w innych. Wiele prac habilitanta ma charakter interdyscyplinarny obejmujący zagadnienia immunologiczne z pogranicza endokrynologii (patomechanizm autoimmunologiczny) w cukrzycy t. 1 oraz chorobie Gravesa, z drugiej strony zagadnienia neurofizjologiczne (analiza parametrów PVEP, PERG, ERG) w analizie powikłań tych chorób. W badaniach nad patogenezą choroby Gravesa przeprowadzono analizę polimorfizmu PTPN22, a także analizę ekspresji (mRNA) w tkance włóknisto-tłuszczowej czynników immunogenetycznych związanych z patogenezą orbitopatii Graves'a, natomiast w rzadkiej chorobie dna białoplamkowego przeprowadzono analizę mutacji genu RDH5. Badania te przeprowadzono we współpracy z laboratoriami genetyków klinicznych.

Autor wyodrębnił w swoim dorobku naukowym następujące grupy tematyczne:

- Ekspresja cząsteczek adhezyjnych na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży
- Wykorzystanie badania ERG w diagnostyce dna białoplamkowego wraz z opisaniem nowej mutacji genu RDH5.
- Wykorzystanie badań elektrofizjologicznych we wczesnej diagnostyce dysfunkcji czopków niebieskoczulych (S-cone) u dzieci i młodzieży w korelacji z czynnikami zapalnymi i VEGF we wczesnej diagnostyce subklinicznej retinopatii cukrzycowej.
- Wykorzystanie badań elektrofizjologicznych we wczesnej diagnostyce neuropatii n. wzrokowego (DON) w przebiegu orbitopatii Gravesa
- Ocena polimorfizmu PTPN22 w korelacji z podatnością na występowanie choroby Gravesa w populacji dorosłych.

- Analizy stężenia metyloproteinaz (MMP-2, MMP-9) i VCAM-1 jako wskaźnika aktywnej orbitopatii tarczycowej.
- Identyfikacja markerów immunologicznych na powierzchni komórek pęcherzykowych tarczycy pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa z wykorzystaniem hodowli komórkowych oraz cytometrii przepływowej.

Kontynuacją tematyki pracy doktorskiej były pierwsze autorskie publikacje na początku pracy naukowej habilitanta. Oceniał on w nich zależność między powierzchnią ekspresja cząsteczek adhezyjnych L-selektyny, LFA-1, ICAM-1, cząsteczek kostymulatorowych CD28/CTLA-4 odpowiedzialnych za rekrutację i migrację limfocytów T z nadciśnieniem tętniczym i mikroangiopatią w przebiegu cukrzycy typu 1 u młodocianych pacjentów. Prace te były między innymi prezentowane na Światowym Zjeździe Diabetologicznym (IDF), Paryż 2003 oraz opublikowane min. w *Folia Histochemica et Cytobiologica* oraz w *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*.

Tematem łączącym zainteresowania kliniczne oraz naukowe z dziedziny elektrofizjologii była praca na temat rzadkiej w większości stacjonarnej dziedzicznej formy ślepoty nocnej dna biało-plamkowego (fundus albipunctatus). Publikacja była pierwszym molekularnym dowodem na mutację w obrębie genu RDH5 u polskiego pacjenta z tym rzadkim schorzeniem. Przedstawiono nową patogenetyczną mutację genu RDH5 u 16-letniej dziewczynki z objawami fundus albipunctatus. Jest to pierwsze doniesienie na temat mutacji genu RDH5, które dotyczy zmiany wariantu tyrozyny.

Dodatkowo, przedstawiono w niej nowy zmodyfikowany protokół skotopowego ERG wykazując, że wystarczy tylko 120 minut rozszerzonej adaptacji do ciemności, do powrót do normalnej funkcji odpowiedzi nocnej ERG. Praca została nagrodzona na zjeździe EVER 2011, Kreta, Grecja i opublikowana w *Journal of Applied Genetics*.

Rozwijając wątek powikłań cukrzycowych oraz badań elektrofizjologicznych habilitant ocenił funkcję czopków krótkofalowych (S-cone) (niebieskoczułych) w korelacji z wybranymi parametrami zapalenia, VEGF oraz adenomoduliną u pacjentów z cukrzycą t. 1, jako biomarkerów subklinicznej retinopatii cukrzycowej. We wniosku, stwierdzono obecność dysfunkcji S-cone jeszcze przed rozpoznaniem retinopatii cukrzycowej. Badanie protokołem S-cone ERG dostarcza nowe możliwości w diagnozowaniu przedklinicznych przewlekłych powikłań cukrzycowych. Ponadto zmiany stężeń L-17, ADM, and VEGF sugerują ich udział w patogenezie retinopatii cukrzycowej.

Praca została nagrodzona grantem na 50-tym Międzynarodowym Symposium (ISCEV) Międzynarodowego Towarzystwa Klinicznej Elektrofizjologii Widzenia, VI.2012 Walencja, Hiszpania oraz opublikowana w piśmie Mediators of Inflammation.

Kolejnym zainteresowaniem habilitanta była ocena sukliniczna neuropatii nerwu wzrokowego (DON) związana z orbitopatią tarczycową. DON stanowi bardzo poważny problem terapeutyczny powodując wysokie ryzyko trwałej utraty wzroku. Celem prac była identyfikacja wczesnych objawów neuropatii nerwu wzrokowego u pacjentów z orbitopatią Gravesa (GO) bez objawów klinicznych przy zastosowaniu wzrokowych potencjałów wywołanych wzorcem (PVEP) oraz następnie za pomocą elektroretinogramu generowanego wzorcem (PERG). We wnioskach ocena parametrów PVEP oraz PERG może stanowić czuły test skriningowy neuropatii nerwu wzrokowego.

Podsumowując, można stwierdzić, że dorobek naukowy dr n. med. Przemysława Pawłowskiego jest znaczący. Sprofilowanie zainteresowań i koncentracja działalności naukowej na kilku wiodących cyklach tematycznym świadczy o dojrzałości naukowej oraz szerokich horyzontach badawczych.

4. Ocena cyklu prac wskazanego przez Habilitanta jako osiągnięcie pt.: „Ocena ekspresji cząsteczek adhezyjnych, kostymulatorowych oraz komórek immunokompetentnych jako markerów miejscowych i obwodowych przebiegu orbitopatii Graves’a”

Na temat zgłoszony jako osiągnięcie przez habilitanta składa się cykl spójnych tematycznie 5 prac twórczych oryginalnych (IF = 12,203, MNISZW 123 pkt), które są wynikiem badań nad biomarkerami obwodowymi oraz markerami miejscowymi przebiegu orbitopatii Gravesa.

Pomimo znacznego postępu w zrozumieniu patogenezy, orbitopatia Gravesa pozostaje terapeutycznym dylematem. Choroba jest mediowana m.in. przez limfocyty T oraz komórki immunokompetentne limfocyty B i makrofagi. Cząsteczki FOXP3, CTLA-4/CD28/B7 oraz ligandy CD40/CD40L biorą udział w kostymulacji limfocytów T oraz ich interakcji z fibroblastami oczodołu. Objawy orbitopatii tarczycowej występują u 25-50% pacjentów z chorobą Gravesa. Ciężka orbitopatia Gravesa (OG) stanowi jeden z najtrudniejszych problemów w okulistyce ze względu na zagrożenie dla wzroku i przyczyna znacznego

obniżenia jakości życia. Wdrożenie terapii immunosupresyjnej w przebiegu OG podejmuje się na podstawie oceny aktywności oraz ciężkości choroby Gravesa w oparciu o interdyscyplinarną ocenę wg. standardów EUGOGO. Podstawowym kryterium jest aktywność procesu zapalnego ocenianego w skali CAS > 3 punktów.

W związku z powyższym w szczególnym osiągnięciu habilitant analizuje biomarkery miejscowe i obwodowe w korelacji ze skalą aktywności orbitopatii Graves OG (CAS) oraz ciężkością choroby (NOSPECS). W cyklu publikacyjnym, w pracy nr 1 oraz 2, oceniono ekspresję obwodową, L-selektyny, ICAM-1 na limfocytach T oraz analizę ICAM-1 i HLADR+ na komórkach nabłonka spojówki jako markerów rekrutacji i aktywacji komórek immunokompetentnych w korelacji z aktywnością choroby Gravesa – skala klinicznej aktywności CAS.

Rozszerzeniem tematyki dotyczącej biomarkerów miejscowych w orbitopatii była ocena ekspresji molekuł związanych z nacieczeniem, zapaleniem i przebudową (remodelingiem) tkanki w ciężkiej OG (3,4), którą przeprowadzono we współpracy z Prof. A. Ekstein z Oddziału Okulistycznego Uniwersytetu Duisburg-Essen w Niemczech, członkiem grupy EUGOGO (European Group On Graves Orbitopathy). W pracy numer (3) oceniano ekspresję FGF- β , TGF- β oraz COX2 oraz komórek immunokompetentnych (CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, oraz CD68⁺) w tkance tłuszczowej u pacjentów z ciężką i łagodną OG.

W pracy nr (4) pt. „Disturbances of Modulating Molecules (FOXP3, CTLA-4/CD28/B7, and CD40/CD40L) mRNA Expressions in the Orbital Tissue from Patients with Severe Graves' Ophthalmopathy” habilitant ocenił związek pomiędzy ekspresją mRNA cząsteczek kostymulujących FOXP3, CTLA-4/CD28/CD80/CD86 oraz ligandów CD40/CD40L w tkance tłuszczowej oczodołu w ciężkiej OG.

W ostatniej z cyklu publikacji (5), badano ekspresję markerów limfocytów T regulatorowych (CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻, FOXP-3⁺) a następnie oceniano zdolność odpowiedzi poszczególnych subpopulacji komórek T regulatorowych po hodowli ze stymulacją oraz bez IGF-1. Ostatnio, poza udokumentowanym udziałem receptora tyreotropiny (TSH-R), podnosi się rolę receptora dla IGF-1 (IGF-1R) jako drugiego czynnika spustowego OG. Limfocyty T-regulatorowe hamują aktywność immunologiczną regulując w ten sposób proces autoimmunologiczny mający miejsce w patogenezie orbitopatii tarczycowej.

Reasumując pragnę podkreślić, że wysoko oceniam dotychczasową działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną oraz pracę habilitacyjną dr n. med. Przemysława Pawłowskiego.

Jego dorobek naukowy jest sprofilowany, oryginalny, bogaty i wnosi szereg nowych wartości kreujących postęp w medycynie.

Dr n. med. Przemysław Pawłowski spełnia w mojej opinii wszystkie warunki wymagane do nadania mu stopnia doktora habilitowanego.



prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik