

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu



Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób
Wewnętrznych Szpital Uniwersytecki nr2 im. dr. Jana Bizuela
adres: ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
tel. (52) 365-54-16, e-mail: zbartuzi@cm.umk.pl



Kierownik Kliniki:

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi

UNIwersytet MIKOŁAJA KOPErNIKA w TORUNIU
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych
ul. K. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
tel./fax (052) 365-54-16
e-mail: kika@erg@cm.umk.pl

Bydgoszcz, dnia 4.12.2020

Ocena dzieła i dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Tomasza Rygla

Dr nauk medycznych Tomasz Rygiel jest autorem lub współautorem 22 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych znajdujących się w wykazie MNIŚW w części A i B. 21 z tych prac znajduje się w czasopismach posiadających Impact Factor. Ponadto jest autorem 4 prac poglądowych posiadających IF. Należy zauważyć, że przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitant był autorem 5 prac o wskaźniku IF 26,907, podczas gdy po uzyskaniu stopnia doktora znacznie zwiększył swój dorobek publikując aż 17 prac oryginalnych i 4 poglądowe o łącznym IF 89,974. Zgodnie z analizą dokonaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z 28.01.2020 roku sumaryczny IF wynosi 116,881, 889 punktów MNSiW – przed doktoratem IF 26,907 po doktoracie 89,974. Liczba cytowań według bazy Scopus = 685, h-index = 13.

Dr nauk medycznych Tomasz Rygiel jest absolwentem Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego z 2002 roku. Tytuł pracy magisterskiej: „*Struktura i funkcja mitochondrialnego kompleksu białkowego Phb1/2*”. Bezpośrednio po

zakończeniu studiów magisterskich na Uniwersytecie Warszawskim rozpoczął projekt doktorski w Netherlads Cancer Instytut, gdzie opublikował pięć publikacji naukowych w prestiżowych czasopismach, takich jak Journal of Cell Biology, Journal of Biological Chemistry czy Journal of Cell Science. 8.05.2009 roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych, nadany uchwałą Wydziału Medycyny Uniwersytetu Amsterdamskiego na podstawie przedłożonej rozprawy doktorskiej pt.: *„The function of Tiam1 in tumor cell biology”*. W latach 2007-2011 pracował jako post-dock na Uniwersytecie Medycznym w Utrechcie. Opublikował w tym czasie 5 prac. Od roku 2012 do chwili obecnej dr Tomasz Rygiel jest adiunktem w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego dr n. med. Tomasza Rygla stanowi jednolity, spójny temat wiodący, zatytułowany *„Zbadanie regulacji odpowiedzi odpornościowej przez immunologiczne receptory hamujące”*. Obejmuje ono serię siedmiu artykułów - sześć prac oryginalnych oraz 1 praca przeglądowa. W czterech pracach Habilitant jest pierwszym autorem. Ich łączna wartość bibliometryczna wynosi (zgodnie z analiza dokonaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Warszawie) IF - 44,202. Osiągnięcie naukowe łączy cel ogólny, jakim jest poznanie roli immunologicznych receptorów hamujących - CD200R i LAIR1 w regulacji odpowiedzi odpornościowej podczas rozwoju nowotworów i infekcji wirusowych.

W rozpoczynającej cykl publikacji pracy: *“Lack of CD200 Enhances Pathological T Cell Responses during Influenza Infection.”* J Immunol. 2009 Aug 1;183(3):1990-6. Habilitant wraz ze współautorami badał efekt całkowitego usunięcia ekspresji CD200, a co za tym idzie niemożności wzbudzenia CD200R, podczas infekcji wirusem grypy u myszy. Wykazał, że myszy szczepu Cd200, rozwijają cięższe objawy chorobowe w porównaniu do kontroli. Uzyskane wyniki zdaniem Habilitanta sugerują, że zaostrzone objawy chorobowe były wynikiem przeciwwirusowej odpowiedzi odpornościowej, przy braku regulacji przez CD200R. Hipoteza ta została zweryfikowana przez terapeutyczne usunięcie limfocytów T, za pomocą przeciwciał depilacyjnych. Znaczna, lecz niecałkowita deplecja limfocytów T spowodowała drastyczny wzrost ilości wirusowego RNA i opóźniła czas usunięcia wirusa grypy, jednocześnie całkowicie powstrzymany został rozwój symptomów chorobowych np. spadek masy ciała. Wyniki te wskazują, że limfocyty T są

niezbędne do kontroli infekcji wirusowej, jednak ich działanie prowadzi jednocześnie do wystąpienia objawów chorobowych i immunopatologii.

W kolejnej pracy wchodzącej w skład cyklu prac składającego się na osiągnięcie naukowe ("CD200 Receptor Controls Sex-Specific TLR7 Responses to Viral Infection") Habilitant badał czy ścieżka sygnałna CD200-CD200R może także kontrolować odpowiedź na inne infekcje wirusowe. W tym celu wykorzystał model infekcji koronawirusem mysiej żółtaczką. Autor wykazał, że zarówno ścieżka sygnałna CD200-CD200R jak i różnice determinowane przez płeć wpływają na przebieg odpowiedzi przeciwwirusowej. W konkluzji dr Rygiel stwierdza, że uzyskane wyniki mogą mieć znaczenie dla bezpieczeństwa terapii w wypadku wykorzystania CD200-CD200R jako celu molekularnego (np. terapii przeciwciałami monoklonalnymi), ponieważ różnice płci w kombinacji z hamowaniem CD200R mogą prowadzić do patologicznej odpowiedzi odpornościowej podczas infekcji wirusowej.

Kolejne prace dotyczą regulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej przez CD200R lub LAIR-1. Temu problemowi poświęcona jest praca -Rygiel TP, Stolte EH, deRuiter T, vandeWeijer ML, Meyaard L. *"Tumor-expressed collagens can modulate immune cell function through the inhibitory collagen receptor LAIR-1"*. *Molecular Immunology*. 2011 Oct;49(1-2):402-6. W pracy tej Habilitant podjął próbę odpowiedzi na pytanie czy kolageny produkowane i prezentowane przez komórki nowotworowe wzbudzają receptor i doprowadzają do zahamowania działania efektorowych komórek cytotoksycznych. W pierwszym etapie, zbadano zdolność adhezji dwóch typów komórek: komórek z nadekspresją LAIR-1 i komórek nowotworowych z panelu 11-tu linii. W pracy tej poruszających wiele złożonych mechanizmów wykazano m.in., że zarówno przeciwciało agonistyczne (anty- LAIR-1), jak i ekspresja kolagenu XVII powodowały zahamowanie aktywności cytotoksycznej w stosunku do komórek nowotworowych pozbawionych MHC-II. W podsumowaniu autor stwierdza, że wyniki powyższych badań wskazują, że kolageny produkowane przez komórki nowotworowe są funkcjonalnym ligandem receptora LAIR-1 i są zdolne do zahamowania działania komórek efektorowych posiadających ten receptor.

W kolejnej pracy *"CD200-CD200R signaling suppresses anti-tumor responses independently of CD200 expression on the tumor"* dr Rygiel badał wpływ ścieżki

sygnałowej CD200-CD200R na rozwój nowotworów. M.in. wykazał, że myszy Cd200^{-/-} rozwijały mniejszą liczbę brodawczaków, a ich średnia wielkość była mniejsza a także że w tkance nowotworowej myszy kontrolnych, praktycznie nie występowała ekspresja białka CD200, w przeciwieństwie do zdrowej przylegającej tkanki. To sugerowało, że oddziaływanie CD200 na CD200R możliwe było poza nowotworem, natomiast efekt immunologiczny nie był lokalny i obejmował cały organizm. W modelu indukowanym białkiem OVA, u myszy Cd200^{-/-} stwierdzono obniżoną zdolność do indukcji tolerancji immunologicznej. Brak zdolności rozwoju tolerancji na nowe antygeny, w tym neoantygeny nowotworowe może powodować efektywniejszą odpowiedź przeciwnowotworową, zarazem większą odporność na karcynogenezę. Habilitant badał także ekspresję dwóch cytokin prozapalnych IL-1 β i IL-6 w komórkach dendrytycznych pochodzących z węzłów chłonnych drenujących chłonkę ze skóry. Stwierdzono podwyższony poziom ekspresji obydwóch cytokin w komórkach pochodzących od myszy Cd200. Autorzy pracy wykazali, że ścieżka sygnałowa CD200R hamuje wzrost chemicznie-indukowanych guzów niezależnie od obecności CD200 na komórkach nowotworowych i jak podkreślają może mieć to znacznie w doborze populacji poddawanej potencjalnej terapii celującej w CD200R/CD200.

Kolejny projekt badawczy Habilitanta będący kontynuacją jego zainteresowań dotyczył terapii syngenicznych mysich nowotworów- ***“Antitumor Activity of TLR7 Is Potentiated by CD200R Antibody Leading to Changes in the Tumor Microenvironment.”*** Zastosowano doguzowe podawanie syntetycznego agonisty receptora TLR7. Autor wykazał, że terapia skojarzona tj. terapia R848 (syntetycznym agonistą receptora TLR7) z agonistycznym przeciwciałem anti-CD200R prowadziła do dalszego zmniejszenia wielkości nowotworów CT26, w porównaniu do wariantu z monoterapią R848. Zbadano także wpływ R848 na wydzielanie cytokin zapalnych i stwierdzono zwiększone wydzielanie IL-6, które było niezależne od podawania anti-CD200R. Habilitant w podsumowaniu tego niezwykle ciekawego badania stwierdza, że stymulacja TLR7, a zwłaszcza w obecności anti-CD200R, powoduje zmianę w składzie komórkowych mikrośrodowiska nowotworu i zmniejszenie wielkości guza. Szpikowe komórki z mikrośrodowiska nowotworu są odpowiedzialne za przeciwnowotworowy efekt terapii celującej w TLR7 i CD200R.

Kolejna publikacja wchodząca w skład cyklu prac składających się na osiągnięcie naukowe dotyczyła zastosowania przeciwciał anti-CD200R w leczeniu różnych nowotworów u myszy (*"The pro-tumor effect of CD200 expression is not mimicked by agonistic CD200R antibodies"*). Habilitant wykazał w niej, że całkowity brak ekspresji CD200, spowalnia wzrost mysiego, syngenicznego czerniaka, jednak jakakolwiek ekspresja CD200, na komórkach nowotworu lub endogennych komórkach zrębu, będzie powodować szybszy wzrost nowotworu. Dodatkowa ekspresja ponad endogenne białko CD200 nie powoduje dalszego istotnego zwiększenia guza. Podawanie przeciwciała agonistycznego anti-CD200R jest niewystarczające, aby spowodować zachowanie wzrostu nowotworu.

Artykuł przeglądowy *"CD200R signaling in tumor tolerance and inflammation: A tricky balance"* stanowi podsumowanie wyników badań dotyczących działania ścieżki sygnałnej CD200-CD200R i jej potencjału terapeutycznego. Przedstawiono w niej m.in. model regulacji tolerancji immunologicznej przez ścieżkę CD200-CD200R i mechanizm bezpośredniego i pośredniego hamowania odpowiedzi przeciwnowotworowej przez CD200R.

W podsumowaniu tego niezwykle ciekawego cyklu artykułów należy stwierdzić, że wnosi on wiele istotnych informacji dotyczących regulacji odpowiedzi odpornościowej przez immunologiczne receptory hamujące. Artykuły zostały opublikowane w czasopismach o wysokim wskaźniku wpływu i aż w 4 z nich Habilitant jest pierwszym autorem.

Poza cyklem prac składających się na osiągnięcie naukowe i niewątpliwie bardzo znaczny dorobek naukowy należy zauważyć, że Habilitant pozyskał pięć grantów naukowych na łączną kwotę ponad 6 mln PLN. Współpracuje z wieloma polskimi i zagranicznymi jednostkami naukowymi i firmami biotechnologicznymi. Obecnie kieruje grupą badawczą w Zakładzie Immunologii a badania były i są obecnie finansowane w ramach realizacji czterech grantów, których jest kierownikiem (Homing Plus, Sonata, Opus i TeamTech). Dr Tomasz Rygiel jest także czynnie zaangażowany w działalność dydaktyczną. Prowadzi seminaria oraz wykłady z immunologii ze studentami Wydziału Lekarskiego, oraz Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

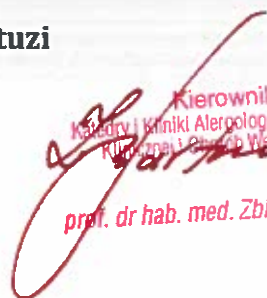
Reasumując należy stwierdzić, że jednorodnie ukierunkowany dorobek

naukowy dr Tomasza Rygla w znaczącej części oryginalny, koncentruje się na niezwykle ważnych problemach współczesnej medycyny. Wyniki badań naukowych wnoszą istotny element poznawczy a także wyznaczają nowe drogi rozwoju współczesnej medycyny. Są ciekawe pod względem naukowym i mają znaczącą wartość kliniczną. Cykl monotematycznych prac, zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego posiada łączną wartość bibliometryczną - IF - 44,202. Cały dorobek naukowy posiada imponującą jak na ten etap kariery wartość IF 116,881, MNSiW 889 - przed doktoratem IF 26,907 po doktoracie 89,974. W wielu pracach Habilitant jest pierwszym lub drugim autorem. Inne parametry oceny tj. liczba cytowań - według bazy Scopus = 685, h-index = 13.

Podsumowanie:

Oceniając dorobek naukowy w postępowaniu habilitacyjnym dr Tomasza Rygla stwierdzam, że spełnia z nawiązką wymogi stawiane na stopień doktora habilitowanego. Habilitant prezentuje sylwetkę pracownika naukowego zaangażowanego w trudne problemy współczesnej medycyny. Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie dr Tomaszowi Ryglowi stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie medycyna.

Prof. Zbigniew Bartuzi


Kierownik
Katedry i Kliniki Alergologii, Immunologii
Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
prof. dr hab. med. Zbigniew Bartuzi