

Kraków, 18.11.2020



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

**Recenzja osiągnięcia naukowego oraz działalności naukowej, dydaktycznej
i organizacyjnej dr n. med. Bartłomieja Baumerta w postępowaniu
o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych**

Dr Bartłomiej Baumert przedstawił do recenzji jako osiągnięcie naukowe zbiór 5 publikacji oryginalnych pt. „Wpływ miejscowy i ogólnoustrojowy adjuwantowej terapii humoralnej z zastosowaniem autologicznych, liniowo-ujemnych komórek macierzystych i progenitorowych w schorzeniach neurodegeneracyjnych oraz ostrych zespołach wieńcowych“. Prace stanowiące osiągnięcie naukowe Habilitanta ukazały się w czasopiśmie anglojęzycznym, są to prace oryginalne i znajdują się w bazie Journal Citation Index. Sumaryczny *Impact Factor* przedstawionych jako osiągnięcie naukowo-badawcze prac wynosi 18,784 a punktacja MNiSW to 480 pkt. Habilitant przedstawił jako załącznik nr 6 oświadczenia wszystkich współautorów o indywidualnym wkładzie w recenzowane osiągnięcie naukowe.

Pomimo znacznego postępu medycyny w ostatnich dekadach wciąż wiele chorób stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny. Z tego względu w obrębie nauk medycznych rozwijają się nowe dziedziny medycyny, które wykorzystując najnowsze zdobycze naukowe, mają na celu opracować nowe metody i strategie leczenia. Jedną z takich nowych dziedzin jest medycyna regeneracyjna, której głównym celem jest wykorzystanie terapii komórkowych do leczenia chorób, dla których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub nie daje oczekiwanych wyników klinicznych.

Głównym celem badań prowadzonych przez dr Bartłomieja Baumerta była ocena podania liniowo-ujemnych komórek macierzystych/progenitorowych na przebieg stwardnienia zanikowego-bocznego (ALS) oraz ostrego zawału mięśnia sercowego (AMI). Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy dotyczący leczenia ALS a także AMI, wybór kierunku badań przedstawionych jako osiągnięcie naukowe jest bardzo zasadny.

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl

Medycyna regeneracyjna jest bardzo szybko rozwijającą się dziedziną nauk medycznych. Wykorzystuje się w niej różnego typu komórki jako narzędzie terapeutyczne. Wykorzystuje się np. komórki macierzyste zarodkowe lub indukowane komórki pluripotencjalne jako źródło komórek dla medycyny regeneracyjnej. Innym sposobem otrzymania komórek macierzystych dla medycyny regeneracyjnej jest ich wyodrębnienie z dojrzałych tkanek. W przedstawionym do oceny cyklu prac wykorzystane zostały komórki macierzyste/progenitorowe liniowo-ujemne (Lin^-), które zostały wyizolowane ze szpiku kostnego pobranego od autologicznych dawców za pomocą selekcji immunomagnetycznej w standardzie dobrej praktyki wytwarzania (GMP).

Stwardnienie zanikowe boczne jest chorobą neurodegeneracyjną, w której uszkodzeniu ulegają neurony ruchowe. Choroba jest szybko postępująca i w chwili obecnej brak jest skutecznego leczenia. Podobnie jak w innych chorobach neurodegeneracyjnych np. chorobie Parkinsona 90% pacjentów cierpi na formę sporadyczną bez sprecyzowanego podłoża genetycznego. To dodatkowo utrudnia badania nad nowymi lekami dla pacjentów z ALS. Dr Bartłomiej Baumert w trzech pracach oryginalnych podsumował wyniki z perspektywnego, otwartego, nierandomizowanego badania klinicznego pierwszej fazy w którym wzięli udział pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem sporadycznej formy ALS.

W pierwszej pracy ocenione została możliwość zastosowania procedury podania komórek Lin^- do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) pacjentów z ALS oraz bezpieczeństwo ich podania. Komórki podano 12 pacjentom z ALS. Dodatkowo zbadano zmiany poziomu ekspresji różnych czynników neurotroficznych, proangiogennych i zapalnych oraz profil miRNA po podaniu komórek.

Wyniki wykazały, iż podanie komórek Lin^- do CSF jest możliwe oraz bezpieczne. Nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych podania komórek, zarówno bezpośrednich zaraz po podaniu jak i długoterminowych (trzy miesięczny okres obserwacji). Analiza 3 miesięczna wyodrębniła dwie grupy pacjentów – pierwsza grupa u których nie nastąpiło pogorszenie i grupa druga u której nastąpiło pogorszenie parametrów klinicznych. Interesującym jest fakt, że średnio pacjenci w drugiej grupie otrzymali mniejszą liczbę



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl

komórek. Jest to zgodne z innymi pracami z zastosowaniem komórek macierzystych, które sugerują konieczność osiągnięcia pewnej liczby brzegowej podanych komórek w celu zaobserwowania efektu klinicznego. Wyniki uzyskane z badań nad ekspresją różnych czynników troficznych i miRNA sugerują, iż podanie komórek Lin⁻ może powodować zmiany w poziomie ekspresji pewnych czynników zapalnych. Jest to również zgodne z przyjętym poglądem, iż w dużej mierze komórki macierzyste działają poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej. Nie zaobserwowano większych zmian w poziomie ekspresji czynników troficznych. Zaobserwowano natomiast istotne zmiany w poziomie ekspresji miRNA po podaniu komórek Lin⁻. To bardzo ciekawa i nowa obserwacja, która nie była wcześniej opisana w literaturze. Jest to szczególnie interesujące, ponieważ zmiany w ekspresji dotyczyły miRNA związanego z miogenezą. Może to sugerować poprawę aspektów motorycznych u pacjentów po podaniu komórek Lin⁻.

W drugiej pracy dotyczącej sporadycznej formy ALS badania przeprowadzono na 32 pacjentach, u których wykonano podania komórek Lin⁻. Badania w tej pracy skupiły się na ocenie funkcji mowy po zastosowaniu terapii komórkowej. Retrospektywnie wyodrębniono trzy grupy pacjentów ze względu na funkcje mowy - grupa pierwsza, u której stwierdzono poprawę funkcji mowy, grupę drugą, w której nie obserwowano pogorszenia funkcji mowy oraz grupę trzecią, w której nastąpiło pogorszenie funkcji mowy. Dodatkowo podobnie jak w pierwszej pracy oceniono poziom wybranych czynników troficznych oraz zapalnych w CSF. Interesującym wynikiem, zgodnym z wynikami pierwszej pracy był spadek białka CRP 7 dni po podaniu komórek w grupie pierwszej, u której zaobserwowano poprawę artykulacji.

W ostatniej pracy dotyczącej ALS komórki Lin⁻ podane zostały 18 chorym. W tej pracy główny nacisk położono na odpowiedź humoralną po podaniu komórek. W tym celu oceniono czynniki troficzne, zapalne, a także miRNA, w CSF oraz osoczu pacjentów w 3, 5 i 7 dobie po podaniu. Zestawiono to z wynikami przed podaniem komórek - czas 0. Zastosowano analizę mikromacierzy w materiale z doby 0 i 7. Ocenę neurologiczną przeprowadzono 28 dni po podaniu komórek Lin⁻. Wykazano spadek stężenia CRP u pacjentów 7 dnia po podaniu komórek. Co więcej spadek ten nastąpił skokowo tzn. obniżył się pomiędzy dniem 5 a 7. Badania molekularne wykazały zmianę ekspresji



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl

w genach związanych z aktywacją neutrofilii. Badania ekspresji miRNA wykazały znaczący wzrost ekspresji miR-206 w osoczu w 7 dniu po podaniu komórek. Zaobserwowano także wzrost poziomu ekspresji miR16-5p w 7 dniu, który wiązany jest z neuroprotekcją. W przypadku miR-206 wzrost ekspresji może utrzymywać się w czasie, ponieważ jego podwyższony poziom zaobserwowano w pierwszej pracy miesiąc po podaniu komórek. Jest to ważna informacja, świadcząca o tym, że efekt podania komórek Lin⁻ może być widoczny przez dłuższy czas.

Dzięki rozwojowi w ostatnich latach kardiologii interwencyjnej śmiertelność w ostrym zawałe mięśnia sercowego znacząco się obniżyła. Jednak uszkodzenia tkanki sercowej nie ulegają samoistnej regeneracji a pacjenci cierpią na przewlekłą niewydolność mięśnia sercowego, która jest przyczyną dużej liczby zgonów. Dlatego poszukiwanie możliwości zwiększenie stopnia regeneracji tkanki mięśniowej zaraz po zawałe jest bardzo istotne. Wyniki badań Habilitanta dotyczące wykorzystanie komórek Lin⁻ w leczeniu pacjentów z AMI zostały opisane w dwóch pracach. Obie prace zostały wykonane w ramach tego samego badania klinicznego.

W pierwszej pracy pacjenci z AMI otrzymali komórki Lin⁻ do tętnicy zawałowej. Następnie zostały u nich ocenione wybrane czynniki troficzne, a dane porównano do grupy kontrolnej. Uzyskano ciekawe wyniki wskazujące, iż po podaniu komórek macierzystych Lin⁻ następuje krótkotrwały, do 7 dni po podaniu, wzrost poziomu czynników proangiogennych.

W drugiej pracy oceniono wpływ podania komórek Lin⁻ na kliniczny obraz pacjentów do 12 miesięcy po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego. Podobnie jak w badaniach nad ALS wyodrębniła się grupa pacjentów, która lepiej odpowiedziała na terapię. U tych pacjentów stwierdzono istotną statystycznie poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory oraz zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej lewej komory. Co bardzo istotne zaobserwowano brak nieprawidłowej przebudowy lewej komory u pacjentów, którym podano komórki Lin⁻. Istotnym celem tej pracy była również ocena bezpieczeństwa podania komórek Lin⁻, która wykazała brak istotnych skutków ubocznych terapii komórkowej w 12 miesięcznym przedziale obserwacji.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Podsumowując, w swoich pracach Habilitanta wykazał, iż stosowanie komórek macierzystych/progenitorowych Lin⁻ jest bezpieczne zarówno u pacjentów neurologicznych jak i kardiologicznych. Wyniki badań Habilitanta sugerują troficzne działania komórek Lin⁻ i ich wpływ na regenerację tkanek poprzez zwiększenie procesu angiogenezy oraz immunomodulację. Wyniki te są zgodne do wyników uzyskiwanych dla innych typów somatycznych komórek macierzystych pobieranych od dorosłych dawców. Oczywiście wyniki przedstawione we wszystkich 5 pracach są obarczone jednym zasadniczym problemem, a mianowicie grupy badane były niewielkie, a włączanie pacjentów do grupy badanej nie było zaślepione i randomizowane. Dlatego potrzebne są dalsze próby kliniczne na dużych grupach pacjentów, aby wykazać skuteczność działania komórek Lin⁻ w ALS i AMI. Nie umniejsza to jednak randze osiągnięcia, w którym po raz pierwszy przeanalizowano tak dokładnie wpływ komórek Lin⁻ ze szpiku kostnego na przebieg ALS i AMI oraz odpowiedziano na szereg pytań dotyczących mechanizmu ich działania w organizmie pacjenta.

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

Opisując cały dorobek naukowy Habilitanta trzeba podkreślić, że jest on znaczący. Dr Bartłomiej Baumert posiada w swoim dorobku 16 publikacji oryginalnych znajdujących się w bazie JCI z czego w 6 jest pierwszym autorem, 2 prace pogładowe, 21 doniesień zjazdowych. Łączny współczynnik oddziaływania wszystkich prac habilitanta wynosi ponad 43 punkty, liczba punktów ministerialnych 762, indeks Hirsha - 7, liczba cytowań bez autocytowań ponad 160.

Podsumowując dorobek naukowo-badawczy dr Bartłomieja Baumerta jest on oryginalny, bogaty i bardzo wartościowy zarówno z punktu poznawczego, jak i aplikacyjnego. Prace opublikowane przez Habilitanta wnoszą istotny wkład w rozwój medycyny regeneracyjnej i terapii komórkowych. Dr Baumert w czasie swojej dotychczasowej kariery naukowej wypracował bardzo interesujący warsztat badawczy, a jego podejście do badań naukowych jest oryginalne i świadczy o uzyskaniu pełnej samodzielności jako naukowiec.

Habilitant nie posiada doświadczenia w samodzielnym prowadzeniu projektów badawczych. Od roku 2004 brał natomiast udział jako wykonawca

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl


w licznych projektach naukowych. W ramach realizacji projektu STRATEGMED finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju powstały prace stanowiące osiągnięcie naukowe Habilitanta. W latach 2004-2020 był wykonawcą międzynarodowych projektów Interreg pomiędzy Pomorskim Uniwersytecie Medycznym a Uniwersytetem w Greifswaldzie.

Dr Bartłomiej Baumert posiada wieloletnie doświadczenie w pracy dydaktycznej. Od 2007 roku prowadzi działalność dydaktyczną na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. Prowadził zajęcia na Wydziale Lekarskim, Wydziale Lekarsko-Dentystycznym oraz na kierunkach Pielęgniarstwo, Położnictwo, Ratownictwo Medyczne, Kosmetologia i Analitka Medyczna. Prowadził również zajęcia ze studentami zagranicznymi.

Podczas swojej kariery zawodowej Habilitant udzielał się bardzo intensywnie również organizacyjnie. Brał udział w tworzeniu Oddziału Transplantacji Szpiku oraz Banku Komórek Krwiotwórczych. Za działalność przy tworzeniu Oddziału Transplantacji Szpiku otrzymał nagrodę organizacyjną Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w 2018 roku. Obecnie pełni funkcję koordynatora przeszczepień i jest zastępcą kierownika Banku Komórek Krwiotwórczych. Dr Bartłomiej Baumert jest także uprawniony do przeprowadzania badań żołnierzy i weteranów w wojennych armii USA rezydujących na terenie Europy.

W oparciu o całokształt działalności naukowej, dydaktycznej oraz organizacyjnej, a także na podstawie oceny osiągnięcia naukowego „Wpływ miejscowy i ogólnoustrojowy adjuwantowej terapii humoralnej z zastosowaniem autologicznych, liniowo-ujemnych komórek macierzystych i progenitorowych w schorzeniach neurodegeneracyjnych oraz ostrych zespołach wieńcowych“ wnoszę do Komisji Habilitacyjnej o podjęcie uchwały o nadanie dr **Barłomiejowi Baumertowi** stopnia doktora habilitowanego przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Z poważaniem

KIEROWNIK
Zakładu Transplantologii
Katedry Immunologii Klinicznej
i Transplantologii UJ CM

Prof. dr hab. Marian Majka



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii

Zakład Transplantologii

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel.: +48(12) 659 15 93

fax: +48(12) 659 15 94

zt@cm-uj.krakow.pl