

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Bartłomieja Baumerta

I. Dane biograficzne i osiągnięcia zawodowe

Dr Bartłomiej Baumert uzyskał dyplom ukończenia Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w 2006r. W 2013r uzyskał specjalizację lekarską z chorób wewnętrznych; jest w trakcie specjalizacji z transplantologii klinicznej. W 2012r. uzyskał stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Potencjał transplantacyjny ludzkich krwiotwórczych komórek macierzystych/progenitorowych pozyskiwanych od heparynizowanych dawców narządów, zdrowych ochotników i z krwi pępowinowej – ocena porównawcza w modelu mysim”. Promotorem pracy był prof. dr hab. Bogusław Machaliński.

Kariera zawodowa i naukowa dr Bartłomieja Baumerta od początku jest związana z transplantologią i hematologią. W latach 2008-2013 pracował jako lekarz rezydent/asystent w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK Nr 2 PUM w Szczecinie. W latach 2013-2017 pracował jako asystent, a następnie koordynator Oddziału Chorób Wewnętrznych Drawskiego Centrum Specjalistycznego, będąc jednocześnie zatrudniony jako lekarz konsultujący Banku Komórek Macierzystych Longa Vita sp. z o.o. w Szczecinie. Od 2017 roku do teraz jest asystentem w Klinice Hematologii i Transplantologii PUM. Na Oddziale Transplantacji Szpiku pełni funkcję koordynatora transplantacji oraz zastępcy kierownika Banku Komórek Krwiotwórczych.

II. Ocena „osiągnięcia naukowego”

Przedstawionym do oceny „osiągnięciem naukowym” jest cykl 5 publikacji objętych wspólnym tytułem „Wpływ miejscowy i ogólnoustrojowy adjuwantowej terapii humoralnej z zastosowaniem autologicznych, liniowo-ujemnych komórek macierzystych i progenitorowych w schorzeniach neurodegeneracyjnych oraz ostrych zespołach wieńcowych.” Artykuły zostały opublikowane w latach

2018-2020 w recenzowanych czasopismach naukowych o współczynniku oddziaływania (IF) mieszczącym się w zakresie 2,333 - 4,183. Łączny IF wynosi 18,784, a liczba punktów KBN/MNiSW – 510. Wszystkie prace mają charakter oryginalny. Dr Bartłomiej Baumert jest pierwszym autorem 4 prac (w tym dwóch jako równorzędny pierwszy autor). W jednej pracy trzecim autorem.

Wszystkie publikacje stanowiące „osiągnięcie naukowe” mają charakter prac oryginalnych i odnoszą się do klinicznego zastosowania liniowo-negatywnych (Lin^-) autologicznych komórek macierzystych pozyskiwanych ze szpiku kostnego u chorych na stwardnienie zanikowe boczne (ALS) i ostre zespoły wieńcowe. Komórki te, jak wykazał wcześniej zespół z udziałem dr Bartłomieja Baumerta mają właściwości neuroprotektoryjne i cechują się zdolnością wydzielania neurotrofin oraz VEGF. VEGF posiada zarówno właściwości neurotroficzne jak i angiogenne. Ocenie klinicznej towarzyszyły rozbudowane badania translacyjne, w ramach których analizowano wpływ zastosowanej interwencji na stężenia neurotrofin, szlaki molekularne regulowane przez miRNA, profil globalnej ekspresji genów na poziomie RNA oraz modulację odpowiedzi zapalnej w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Próby kliniczne były poprzedzone badaniami przedklinicznymi, uwzględniającymi szczegółową charakterystykę komórek Lin^- , a także ocenę bezpieczeństwa ich stosowania w modelach zwierzęcych.

Cykl otwiera praca opublikowana w *Int J Mol Sci* w 2018 roku (IF=4,183), w której dr Bartłomiej Baumert jest równorzędnym pierwszym autorem. Dotyczy ona chorych na ALS tj. postępującą chorobę neurodegeneracyjną, w przebiegu której dochodzi do wybiórczego uszkodzenia obwodowego i ośrodkowego neuronu ruchowego. Ma ona w 90% przypadków charakter sporadyczny. Wobec braku skutecznej terapii rokowanie jest niepomyślne z czasem przeżycia między 3 i 5 lat. Wykazano, że istotną rolę w patogenezie mogą tu odgrywać mechanizmy autoimmunologiczne. Uzasadnia to próby terapii o potencjale jednocześnie neuroprotektoryjnym, neuroregeneracyjnym i przeciwzapalnym, jaką mogłyby być komórki Lin^- .

Do badania włączono 12 chorych na sporadyczną postać ALS. Komórki Lin^- pozyskiwano z 40-50 ml szpiku kostnego pobieranego w znieczuleniu miejscowym z kości biodrowej. Izolację komórek przeprowadzono z wykorzystaniem metody immunomagnetycznej, stosując komercyjnie dostępne zestawy. Komórki, zawieszono w 2 ml PBS, podawano do przestrzeni podpajęczynówkowej drogą punkcji lędźwiowej. Nie stwierdzono istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z interwencją, potwierdzając tym samym jej bezpieczeństwo. Sprawność motoryczną chorych oceniano po 3 i 6 miesiącach od zastosowania komórek Lin^- . U sześciu chorych stwierdzono stabilizację, u pozostałych 6 – pogorszenie. W analizie post-hoc wykazano, że liczba podanych komórek Lin^- była znamienne większa w grupie pacjentów ze stabilizacją. Wykazano ponadto istotne zwiększenie ekspresji miRNA-206, a zmniejszenie ekspresji miRNA-378 w płynie mózgowo-rdzeniowym miesiąc po interwencji w porównaniu ze stanem wyjściowym. Praca ma niewątpliwie charakter nowatorski. Odnosi się do pierwszej próby zastosowania komórek Lin^- pochodzących ze szpiku kostnego u pacjentów z ALS. W konsekwencji przeprowadzone badania translacyjne również nie mają odpowiedników w literaturze. Nie dostarcza co prawda bezpośrednich dowodów skuteczności terapii, wskazuje jednak na jej wykonalność i bezpieczeństwo.

Kontynuacją omówionych powyżej badań była kolejna próba kliniczna, obejmująca 18 pacjentów z ALS, której wyniki zostały opublikowane przez dr Baumerta jako pierwszego autora w *Int J Mol Sci* w 2020 roku (IF=4,183). W porównaniu z pierwszą pracą zwiększono dwukrotnie objętość pobieranego szpiku kostnego. Pomimo tego liczba uzyskanych i podanych komórek Lin^- była mniejsza. Ten aspekt nie został poddany dyskusji w publikacji. Ocenę kliniczną dokonano w 28 dobie od interwencji. Analizując grupę

łącznie nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie funkcji motorycznej, co jest trudne w interpretacji. W opinii recenzenta ta bardzo wczesnie dokonana ocena nie daje wystarczających przesłanek do analizy przydatności klinicznej proponowanej terapii. Analizując pacjentów indywidualnie wykazano, że u niektórych doszło do poprawy, u innych do stabilizacji lub pogorszenia. Wyniki interpretowano jako przejaw heterogenności patogenetycznej ALS. Wielkość próby uniemożliwiła jednak określenie czynników predykcyjnych.

Analizie towarzyszyły liczne badania biologiczne. Wykazano zmniejszenie stężenia CRP w osoczu w 7 dniu po interwencji w porównaniu z poziomem wyjściowym, co jest dowodem przeciwzapalnej aktywności komórek Lin⁻. Stwierdzono też zależności pomiędzy stężeniem CRP i czynnikiem neurotroficznym BDNF w płynie mózgowo-rdzeniowym w 7 dobie i zmianą sprawności motorycznej. Wykazano ponadto zwiększenie stężenia miR-16-5p oraz miR-206. Całość uzyskanych wyników potwierdza właściwości immunomodulujące i neurotroficzne komórek Lin⁻ stanowiąc cenne uzupełnienie wiedzy w danym obszarze badawczym. Daje też przesłankę do dalszych badań klinicznych w tym zakresie.

W trzeciej pracy dotyczącej ALS, opublikowanej w *Stem Cells Int* w 2019 roku (IF=3,902) podjęto się wybiórczej oceny funkcji artykulacji u 32 chorych poddanych leczeniu z zastosowaniem komórek Lin⁻ podawanych do przestrzeni podpajęczynówkowej. Sprawność artykulacji badano z wykorzystaniem skali obiektywnej i subiektywnej w 28 dobie po zabiegu. U 6 chorych wykazano poprawę funkcji, u 23 – brak zmiany, a u 3 – pogorszenie. W grupie chorych z poprawą stwierdzono znamienne zmniejszenie stężenia CRP w płynie mózgowo-rdzeniowym w 7 dobie po zabiegu. Uzyskane wyniki stanowią cenne uzupełnienie obserwacji przedstawionych w pierwszych dwóch pracach.

Podsumowując ocenę części osiągnięcia dotyczącej zastosowania komórek Lin⁻ u chorych na ALS, badania mają tu niewątpliwie charakter nowatorski i stanowią istotny wkład w rozwój dziedziny. Dotyczy to zarówno obserwacji klinicznych jak i biologicznych. Wyniki sugerują, że u części chorych zastosowanie komórek Lin⁻ może korzystnie wpłynąć na przebieg choroby. Nie pozwalają jednak na wyłonienie podgrupy, u której z największym prawdopodobieństwem taki efekt może zostać osiągnięty. Nie dają też żadnych przesłanek co do jego trwałości. Stąd należy ten etap badań uznać za bardzo wczesny, a stworzenie dalszego projektu badań klinicznych w tym zakresie będzie prawdziwym wyzwaniem, które, w co wierzę, zespół z udziałem dr Bartłomieja Baumerta podejmie.

Od strony formalnej pewne wątpliwości budzi fakt, że we wszystkich trzech publikacjach autorzy odnoszą się do tego samego badania klinicznego zarejestrowanego na stronie clinicaltrials.gov pod numerem NCT02193893. Według informacji ze strony internetowej w badaniu tym przewidziano rekrutację 50 chorych w latach 2010-2017, a przedmiotem oceny miało być bezpieczeństwo i skuteczność w ciągu roku od podania komórek Lin⁻. Tymczasem populacje opisane w poszczególnych pracach wynoszą 12, 18 i 32 chorych. Okres rekrutacji nie jest podany w publikacjach. Należy więc sądzić, że populacje te częściowo się pokrywały. Czy poszczególne cząstkowe analizy były ujęte w protokole badania? W publikacjach brakuje informacji, że przedstawione dane odnoszą się jedynie do wycinka szerzej zakrojonego badania.

Pozostałe dwie prace cyklu przedstawionego jako osiągnięcie naukowe odnoszą się do zastosowania komórek Lin⁻ u chorych na ostre zespoły wieńcowe, w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego (STEMI). Obie prace dotyczą tego samego badania klinicznego. Miało ono charakter badania prospektywnego, nierandomizowanego, jednoośrodkowego. Objęto nim 34 chorych. Wszyscy pacjenci byli poddani rewaskularyzacji. U 15 chorych zastosowano komórki Lin⁻ pozyskane z 40-50 ml szpiku kostnego po

selekcji metodą immunomagnetyczną. Komórki te podawano do tętnicy wieńcowej zaopatrującej obszar niedokrwienia. U pozostałych 19 chorych nie podawano komórek Lin⁻ (grupa kontrolna).

Pierwsza praca została opublikowana w *Int J Mol Sci* w 2019 roku (IF=4,183). Dr Bartłomiej Baumert jest jej pierwszym autorem. Dotyczy ona stężenia wybranych czynników troficznycych w osoczu, co było badane w dniu zawału mięśnia sercowego, a następnie w dniach 2, 4 i 7 oraz 1 i 3 miesiące po zawale. W grupie badanej stwierdzono znamienne zwiększenie stężenia VEGF, ANG-1, bFGF i PDGF, które utrzymywało się do dnia 4 po zawale mięśnia sercowego. Zjawiska tego nie obserwowano w grupie kontrolnej. W grupie badanej stwierdzono też pozytywną korelację pomiędzy liczbą podanych komórek Lin⁻ i wzrostem stężenia BDNF i bFGF w osoczu miesiąc po terapii. Powyższe obserwacje mają charakter oryginalny i wskazują na komórki Lin⁻ jako potencjalne źródło angiogennych czynników troficznycych, które mogą mieć znaczenie dla struktury i funkcji mięśnia sercowego po zawale.

Druga praca dotyczyła aspektów klinicznych przeprowadzonego badania. Oceniano w niej funkcję lewej komory oraz przebudowę mięśnia sercowego do roku po zawale. Wyniki zostały opublikowane w *Int J Med Sci* w 2020 roku (IF=2,333). Dr Baumert jest jednym z jego dwóch równorzędnych pierwszych autorów. Nie stwierdzono istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią komórkami Lin⁻, potwierdzając tym samym jej bezpieczeństwo. Porównując grupę badaną i kontrolną nie stwierdzono znamiennych różnic w odniesieniu do frakcji wyrzutowej lewej komory, a także wskaźników związanych z zaburzeniami rytmu serca oraz stężeń BNP, CK-MB czy troponiny ocenianych do 12 miesięcy po zawale. Wykazano natomiast, że w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną doszło do zwiększenia wymiarów lewej komory. Może to świadczyć, że zastosowanie Lin⁻ zapobiega niekorzystnej przebudowie lewej komory po zawale mięśnia sercowego. Spośród 15 pacjentów w grupie badanej wyróżniono 9 chorych, u których po roku nastąpiła poprawa frakcji wyrzutowej >10%. W porównaniu z pozostałymi 6 pacjentami cechowali się oni niższym stężeniem troponiny T w dobie 7 oraz niższym stężeniem BPN do roku po infuzji komórek Lin⁻. Charakter analizy nie pozwala jednak interpretować tych obserwacji jako dowodów skuteczności leczenia, tym bardziej że podobnej analizy nie przedstawiono w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Podsumowując prace dotyczące zastosowania Lin⁻ u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, należy je uznać za oryginalne osiągnięcie dostarczające nowej wiedzy na temat klinicznego zastosowania komórek Lin⁻, w tym biologicznych argumentów uzasadniających potencjalny korzystny efekt leczenia. Jakkolwiek nie udało się dostarczyć dowodów na skuteczność terapii w odniesieniu do większości punktów końcowych analizy, wyniki badania nie przekreślają dalszych prób w tym zakresie. Przeciwnie, dają podstawę do szerszej zakrojonych projektów zapewniających odpowiednią moc statystyczną analizy.

Zasadniczy wkład doktora Bartłomieja Baumerta w realizację badań przedstawionych jako osiągnięcie naukowe nie pozostawia wątpliwości. Ich wyniki przedstawiają dużą wartość i zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach. Mogą mieć wpływ na dalszy rozwój danej dziedziny. Prace są ściśle powiązane tematycznie i spełniają wymogi stawiane osiągnięciom naukowym dla kandydatów do stopnia doktora habilitowanego.

III. Ocena „istotnej aktywności naukowej”

Zgodnie z analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Dział Informacji Naukowej i Bibliografii Biblioteki Głównej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie dr Bartłomiej Baumert jest autorem 17 prac. W analizie tej nie uwzględniono jednak pracy opublikowanej w 2020 roku w *Int J Med Sci*, wchodzącej w skład „osiągnięcia naukowego”. Faktyczna liczba prac wynosi więc 18, w tym:

- 16 prac oryginalnych (11 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcie naukowe”),
- 2 prace poglądowe.

Łączny wskaźnik oddziaływania publikacji („impact factor”) wynosi 45,853 (28,069 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcie naukowe”). Spośród prac w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports w 6 pozycjach dr Bartłomiej Baumert występuje jako pierwszy autor (w tym w dwóch jako równorzędny pierwszy autor), w trzech – jako drugi autor, a w dwóch – jako trzeci autor. Łączny IF prac oryginalnych z pierwszym autorstwem to 21,445.

Uzupełnieniem dorobku jest jeden rozdział w podręczniku o zasięgu międzynarodowym oraz 21 streszczeń zjazdowych.

Łączna liczba cytowań wg bazy Scopus wynosi 174 (167 z wyłączeniem autocytowań), a wartość indeksu Hirscha – 7.

Działalność naukowa dr Bartłomieja Baumerta cechuje się dużą spójnością i jest w większości skoncentrowana na problematyce komórek macierzystych i progenitorowych. Obejmuje dwie grupy tematyczne oraz dwie niezależne od nich publikacje. Pierwsza grupa to badania nad optymalnymi źródłami komórek macierzystych i progenitorowych oraz efektywnymi technikami ich izolacji. Badania były prowadzone w warunkach *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych. Ich przeprowadzenie było warunkiem zastosowania klinicznego, będącego przedmiotem cyklu przedstawionego jako osiągnięcie naukowe. Tego obszaru badawczego dotyczą 4 publikacje. W dwóch z nich dr Baumert jest pierwszym autorem. Za największe osiągnięcie uważam publikację w *Transplantation* (2012r). Wykazano w niej, że potencjał klonogeny komórek przeszczepionych myszom NOD/SCID, pochodzących od haparynizowanych zmarłych dawców narządów jest porównywalny do szpiku zdrowych dawców. Wskazuje to na szpik zmarłych dawców narządów jako potencjalne, niewykorzystane jak dotąd źródło komórek macierzystych do potencjalnego użycia w medycynie regeneracyjnej.

Drugi duży obszar tematyczny działalności naukowej dr Baumerta to badania nad zastosowaniem różnych populacji komórkowych w eksperymentalnych terapiach komórkowych i komórkowo-genowych w leczeniu ostrych i przewlekłych uszkodzeń narządów i tkanek. Badania te dotyczyły głównie układu nerwowego i narządu wzroku. Zostały one udokumentowane w siedmiu publikacjach z udziałem dr Baumerta. Przyczyniły się do poznania mechanizmów patofizjologicznych terapii komórkowych, w tym humoralnych i komórkowych odpowiedzi ustroju w przebiegu uszkodzeń narządowych.

Samodzielną pozycję stanowi praca nad rolą hormonów tarczycy w regulacji ludzkiej hematopoezy, w której badano aktywność biologiczną komórek macierzystych i progenitorowych w przebiegu różnych chorób tarczycy u ludzi. Dr Baumert jest też drugim autorem pracy dotyczącej oceny dysfunkcji artykulacji u chorych na ALS z wykorzystaniem subiektywnych i obiektywnych metod diagnostycznych. Całość dorobku naukowego dr Bartłomieja Baumerta wskazuje na umiejętność samodzielnego kreowania jak i realizacji projektów naukowych o dużej wartości poznawczej. Dotyczy to zwłaszcza

wysoce eksperymentalnych metod terapeutycznych testowanych w ramach prospektywnych badań klinicznych. Dotychczasowy dorobek daje obraz dr Baumerta jako naukowca o dużym potencjale. Pozwala mieć nadzieję na jego szybki dalszy rozwój.

IV. Inne aktywności i osiągnięcia

Dr Bartłomiej Baumert od 2007 roku zajmuje się działalnością dydaktyczną. Prowadził wykłady, seminaria, ćwiczenia z patofizjologii, chorób wewnętrznych, nefrologii i hematologii dla studentów polskich i obcojęzycznych. Był współorganizatorem Oddziału Transplantacji Szpiku oraz Banku Komórek Krwiotwórczych przy Klinice Hematologii PUM w Szczecinie. Prowadzi działalność międzynarodową poprzez współpracę z Kliniką Kardiologii w Rostocku (Niemcy) oraz MD Anderson Cancer Center w Houston (USA). Jest laureatem nagrody naukowej Rektora PUM.

V. Wniosek końcowy

Po szczegółowym przeanalizowaniu dorobku naukowego stwierdzam, że prace dr Bartłomieja Baumerta stanowią jego cenny samodzielny dorobek. Reprezentują wysoki poziom naukowy, a ich poznawcze i praktyczne walory wnoszą nowe wartości, stanowiące znaczący wkład w rozwój badań nad biologią i zastosowaniem klinicznym komórek krwiotwórczych i progenitorowych. Zarówno cykl prac przedstawiony jako „osiągnięcie naukowe” jak i całość dorobku dr n. med. Bartłomieja Baumerta spełniają kryteria wymagane w postępowaniu habilitacyjnym. Z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie dr Bartłomieja Baumerta do dalszych etapów postępowania.

Prof. dr hab. n.med. Sebastian Giebel

