



Dr hab. n. med. Sławomir Poletajew, prof. CMKP
II Klinika Urologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

**Ocena osiągnięć naukowych dr n. med. Arkadiusza Jundziłła
w postępowaniu habilitacyjnym**

Wykształcenie i kariera zawodowa

Dr Arkadiusz Jundziłła ukończył studia lekarskie w Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy w 2004 roku. Po odbyciu stażu podyplomowego, rozpoczął szkolenie specjalizacyjne w chirurgii ogólnej w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń w Szpitalu Uniwersyteckim im. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy. W czasie jego trwania odbył 15-miesięczny staż z zakresu mikrochirurgii w szkoleniowym ośrodku chirurgii plastycznej w Cleveland. W 2013 roku pozytywnie złożył Państwowy Egzamin Specjalizacyjny, uzyskując tytuł specjalisty chirurgii ogólnej. W 2015 roku podjął pracę w Katedrze Chirurgii Plastycznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy by 4 lata później uzyskać tytuł specjalisty chirurgii plastycznej. Aktualnie dr Arkadiusz Jundziłła kontynuuje pracę w Katedrze Chirurgii Plastycznej oraz dodatkowo od 2017 jest zatrudniony w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej, Banku Komórek i Tkanek Katedry Urologii i Andrologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Stopień doktora nauk medycznych dr Arkadiusz Jundziłła uzyskał w 2014 roku na podstawie rozprawy pod tytułem „Korelacja indukcji chimeryzmu z przeżywalnością alogenicznych transplantów skórnych wspomaganym przeszczepem szpiku dawcy”.

Omówienie i ocena przedstawionego cyklu publikacji

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi cykl oryginalnych publikacji zatytułowany „Zaimplementowanie nowatorskich metod inżynierii tkankowej, chirurgii i transplantologii w urologii rekonstrukcyjnej, badania eksperymentalne na zwierzętach”. Na cykl składa się sześć następujących publikacji:

1. Jundziłł A, Pokrywczyńska M, Adamowicz J, Kowalczyk T, Nowacki M, Bodnar M, Marszałek A, Frontczak-Baniewicz M, Mikułowski G, Kloskowski T, Gatherwright J, Drewa T. Vascularization Potential of Electrospun Poly(L-Lactide-co-Caprolactone) Scaffold: The Impact for Tissue Engineering. *Med Sci Monit.* 2017 Mar 31;23:1540-1551
2. Pokrywczyńska M, Jundziłł A, Adamowicz J, Kowalczyk T, Warda K, Rasmus M, Buchholz L, Krzyżanowska S, Nakielski P, Chmielewski T, Bodnar M, Marszałek A, Debski R, Frontczak-Baniewicz M, Mikułowski G, Nowacki M, Kowalewski TA, Drewa T. Is the poly (L- lactide- co- caprolactone) nanofibrous membrane suitable for urinary bladder regeneration? *PLoS One.* 2014 Aug 27;9(8):e105295
3. Pokrywczyńska M, Jundziłł A, Tworkiewicz J, Buhl M, Balcerczyk D, Adamowicz J, Kloskowski T, Rasmus M, Mecinska-Jundziłł K, Kasinski D, Frontczak-Baniewicz M, Holysz M, Skopinska-Wisniewska J, Bodnar M, Marszałek A, Antosik P, Grzanka D, Drewa T. Urinary bladder augmentation with acellular biologic scaffold-A preclinical study in a large animal model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022 Feb;110(2):438-449
4. Pokrywczyńska M, Jundziłł A, Rasmus M, Adamowicz J, Balcerczyk D, Buhl M, Warda K, Buchholz L, Gagat M, Grzanka D, Drewa T. Understanding the role of mesenchymal stem cells in urinary bladder regeneration-a preclinical study on a porcine model. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Nov 28;9(1):328
5. Jundziłł A, Witmanowski H, Żary-Sikorska E, Adamowicz J, Bodnar M, Marszałek A, Kloskowski T, Męcińska-Jundziłł K, Gagat M, Siedlecka N, Drewa T, Pokrywczyńska M. A new heterotropic vascularized model of total urinary bladder transplantation in a rat model. *Sci Rep.* 2021 Feb 12;11(1):3775
6. Jundziłł A, Kwieciński P, Balcerczyk D, Kloskowski T, Grzanka D, Antosik P, Meger K, Pokrywczyńska M, Drewa T. A tissue-engineered urinary conduit in a porcine urinary diversion model. *Sci Rep.* 2021 Aug 18;11(1):16754

Przedmiotem prac Habilitanta była ocena możliwości zastosowania metod inżynierii tkankowej do augmentacji lub przeszczepienia pęcherza moczowego oraz nadpęcherzowego odprowadzenia moczu. Badania skupiają się wokół czterech zasadniczych kwestii:

- oceny przydatności rusztowania PLCL do rekonstrukcji ściany pęcherza moczowego,

- oceny przydatności bezkomórkowej matrycy BAM uzupełnionej lub nie uzupełnionej o komórki macierzyste tkanki tłuszczowej do augmentacji pęcherza moczowego,
- opracowania uproszczonej metody przeszczepiania pęcherza moczowego na modelu szczurzym,
- oceny możliwości wykorzystania wstawki wytworzonej metodami inżynierii tkankowej do nadpęcherzowego odprowadzenia moczu.

Ocena przydatności rusztowania PLCL do rekonstrukcji ściany pęcherza moczowego było przedmiotem dwóch publikacji, przedstawiających wyniki badań na małym modelu zwierzęcym. W obu wykorzystano szczury Wistar. W pierwszym badaniu (Jundziłł A. i wsp. Vascularization Potential of Electrospun Poly(L-Lactide-co-Caprolactone) Scaffold: The Impact for Tissue Engineering. *Med Sci Monit.* 2017) oceniano morfologię biomateriału oraz jego środowiska po wszczepieniu do otrzewnej lub w tkankę podskórną. Zaobserwowano szybką angiogenezę, brak odpowiedzi zapalnej oraz zachowanie właściwości mechanicznych PLCL. Badanie wskazało potencjał wykorzystania materiałów opartych o nanowłókna do celów regeneracyjnych. W drugim badaniu (Pokrywczynska M i wsp. Is the poly (L- lactide-co- caprolactone) nanofibrous membrane suitable for urinary bladder regeneration? *PLoS One.* 2014), ponownie na szczurach Wistar, wykonywano augmentację pęcherza moczowego z zastosowaniem autorskiej pięciowarstwowej matrycy z PLCL lub komercyjnie dostępnego biomateriału SIS. Dodatkowo ocenie poddano uzupełnienie interwencji o obsianie obu rusztowań komórkami macierzystymi tkanki tłuszczowej (ADSC). Niezależnie od zastosowania ADSC, odsetek powikłań obserwowanych w grupie PLCL był na tyle wysoki, że opracowaną metodę uznano za niedoskonałą, a jej wprowadzenie do dalszych etapów badań przed optymalizacją za niemożliwe. Jednocześnie augmentacja pęcherza moczowego z zastosowaniem matrycy SIS uzupełnionej o ADSC prowadziła do satysfakcjonujących wyników.

Ocenie przydatności bezkomórkowej matrycy BAM do augmentacji pęcherza moczowego poświęcone były kolejne dwie publikacje. W pierwszej z nich (Pokrywczynska M i wsp. Urinary bladder augmentation with acellular biologic scaffold- A preclinical study in a large animal model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022) przedstawiono wyniki augmentacji pęcherza moczowego z zastosowaniem matrycy BAM uzyskanej poprzez chemiczne usunięcie wszystkich składników komórkowych ścian pęcherza moczowego, pobranych od 10 świń dawców. Tak

przygotowane matryce wykorzystano do augmentacji pęcherza moczowego u 10 świń biorców poddanych uprzednio hemicystektomii. Po 6-miesięcznej obserwacji odnotowano, iż matryca BAM umożliwia rekonstrukcję morfologicznie prawidłowej ściany pęcherza moczowego o prawidłowych podstawowych parametrach czynnościowych. W drugiej publikacji (Pokrywczynska M i wsp. Understanding the role of mesenchymal stem cells in urinary bladder regeneration-a preclinical study on a porcine model. Stem Cell Res Ther. 2018) oceniono możliwość ulepszenia opisanej metody dzięki obsianiu matrycy BAM komórkami ADSC. Badanie ponownie przeprowadzono na modelu zwierzęcym świni. W obserwacji 3-miesięcznej zaobserwowano, że uzupełnienie matrycy BAM o komórki ADSC ogranicza włóknienie, pobudza angiogenezę i regenerację tkanki mięśniowej. Wyniki obu badań są bardzo obiecujące, przy czym z klinicznego punktu widzenia zastanawiające jest czy przedstawione metody mogłyby być wykorzystane w rejonie trójkąta pęcherza moczowego wraz z wykonaniem zespożeń moczowodowo-pęcherzowego i pęcherzowo-cewkowego. W moim przekonaniu ma to kluczowe znaczenia z punktu widzenia istoty radykalnej cystektomii. Niedosyt może budzić również ocena czynnościowa, oparta w zasadzie jedynie o pomiar zalegania moczu po mikcji. Na podstawie tego jednego parametru trudno odpowiedzialnie wnioskować na polu klinicznym. Z pewnością te i inne zagadnienia praktyczne będą przedmiotem dalszych badań.

Kolejna publikacja przedstawionego cyklu stanowi prezentację autorskiej metody przeszczepienia pęcherza moczowego na modelu zwierzęcym. Habilitant opracował uproszczoną technikę operacyjną, w której pęcherz moczowy wszczepiany jest w pachwinę z pominięciem zespożeń moczowodowo-pęcherzowych i pęcherzowo-cewkowego, zaś zespolenia naczyniowe przeszczepu ogranicza do jednostronnej lewej szypuły naczyniowej. Za główne zalety opracowanej techniki Habilitant podaje skrócenie czasu jej trwania i uproszczenie, a co za tym idzie niższe ryzyko powikłań chirurgicznych i większe prawdopodobieństwo powodzenia. W obserwacji czterotygodniowej w grupie 10 szczurów Habilitant odnotował powodzenie przeszczepienia w 80% przypadków. Prostota przedstawionej techniki transplantacji budzi podziw i zainteresowanie. Habilitant stwarza szansę przeszczepienia pęcherza moczowego i oceny jego wyników z pominięciem licznych czynników komplikujących. Trzeba jednak zauważyć, że przedstawiona technika może być wykorzystana jedynie na pewnym etapie prowadzenia badań na zwierzętach i nie ma szans, ani zasadności

być rozważana w ujęciu rekonstrukcji dolnych dróg moczowych po cystektomii u ludzi. Takiego stwierdzenia można by oczekiwać od Habilitanta w postępowaniu o nadanie stopnia w dyscyplinie nauki medyczne.

W ostatniej publikacji cyklu Habilitant ocenia możliwość użycia wstawki wytworzonej metodami inżynierii tkankowej do nadpęcherzowego odprowadzenia moczu. Badanie przeprowadzono na dużym modelu zwierzęcym. Grupę 18 świń podzielono na trzy podgrupy, różniące się pod kątem zastosowanej interwencji. W pierwszej grupie wykonano klasyczną ureterokutaneostomię. W drugiej i trzeciej grupie wykorzystano sztucznie stworzoną wstawkę, wszczepiając ją pomiędzy dystalny koniec moczowodu a skórę, naśladując po części operację sposobem Brickera. W grupie drugiej operacja była jednoetapowa, zaś w grupie trzeciej wstawkę wszczepiano na cztery tygodnie przed odprowadzeniem moczu z jej wykorzystaniem. W sześciomiesięcznej obserwacji odnotowano, że w grupach gdzie wykorzystano wstawkę drożność kanału była zachowana przez istotnie dłuższy czas, przy czym zdecydowanie najdłużej w grupie trzeciej, gdzie wstawkę implementowano na cztery tygodnie przed odprowadzeniem moczu. Na podstawie oceny morfologicznej Habilitant wnioskuje, iż podstawowymi właściwościami sztucznej wstawki decydującymi o potencjalnie praktycznym jest elastyczna struktura, szczelna warstwa komórek wyściełających i izolujących mocz, właściwe ukrwienie matrycy. Badanie przedstawia całkiem inny punkt widzenia i całkiem nowe spojrzenie na możliwości wytworzenia wstawki. Umiejętność wykorzystania inżynierii tkankowej i rezygnacja z potrzeby użycia jelita w operacji sposobem Brickera z pewnością stanowiąc będzie przełom. Zaletą, ale jednocześnie również poważnym praktycznym ograniczeniem przedstawionej metody jest podzielenie operacji na dwa etapy. O ile poprawia to parametry wstawki i zwiększa szansę powodzenia operacji, o tyle w przypadku pacjentów leczonych z powodu raka pęcherza moczowego trudno wyobrazić sobie opóźnienie leczenia przeciwnowotworowego o cztery tygodnie.

Całościowa ocena osiągnięcia naukowego

Rak pęcherza moczowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu moczowego. U około 20% pacjentów nowotwór wyjściowo nacieka błonę mięśniową pęcherza moczowego, a postępowaniem z wyboru jest neoadjuwantowa chemioterapia i konsolidacyjna radykalna cystektomia. Pomimo znacznego postępu technik chirurgicznych, radykalna cystektomia wciąż wiąże się z istotnym

ograniczeniem jakości życia oraz ryzykiem powikłań chirurgicznych przekraczającym 50%. Powyższe wynika w głównej mierze nie tyle z rozległego etapu resekcyjnego operacji, co z etapu rekonstrukcyjnego. Odprowadzenie moczu po radykalnej cystektomii może mieć charakter prostej uretrokutaneostomii lub wykorzystywać niekontynentne lub kontynentne zbiorniki i wstawki. W większości przypadków do rekonstrukcji używa się wyizolowanego i przemieszczonego fragmentu jelita o różnej długości. Pomimo opisania licznych technik operacyjnych, nieraz o bardzo wysokim stopniu skomplikowania, odprowadzenie moczu po radykalnej cystektomii pozostaje operacją niedoskonałą. Wiąże się z niską akceptacją przez pacjentów oraz ryzykiem szeregu poważnych powikłań, w tym rozejścia i nieszczelności zespołań, zakażeń układu moczowego, niedrożności jelit, zaburzeń jonowych i metabolicznych. Jednocześnie biologia raka urotelialnego pęcherza moczowego wymusza jej wykonanie celem zachowania życia pacjenta.

Przedstawiony cykl publikacji jest źródłem unikalnej i cennej wiedzy oraz innowacyjnych rozwiązań praktycznych w zakresie rekonstrukcji dolnych dróg moczowych. Habilitant wychodzi bezpośrednio naprzeciw aktualnym wyzwaniom i oczekiwaniom urologii onkologicznej, podejmując bardzo trudne zagadnienie udoskonalenia i opracowania nowych metod odprowadzenia moczu po cystektomii. Przedstawiony cykl publikacji cechuje szerokie i wielowątkowe spojrzenie na możliwości wykorzystania technik inżynierii tkankowej do wytworzenia odprowadzenia moczu. W swoich badaniach w pierwszej kolejności Habilitant próbuje stworzyć sztuczną matrycę umożliwiającą odtworzenie pęcherza moczowego, badając różne metody i narzędzia inżynierii tkankowej. Dalej przedstawia autorską uproszczoną technikę przeszczepienia pęcherza moczowego do wykorzystania w przyszłych badaniach nad tym zagadnieniem na modelu zwierzęcym. Wreszcie przedstawia możliwości wykorzystania inżynierii tkankowej do stworzenia sztucznej wstawki, która mogłaby zastąpić fragment jelita w nadpęcherzowym odprowadzeniu moczu. Badania charakteryzują się odwagą i dojrzałością naukową. Przedstawiają koncepcje i wyniki, które z pewnością staną się przyczynkiem do dalszych badań przedklinicznych. Żywię głęboką nadzieję, że w nieodległej perspektywie udoskonalone metody opracowane dzięki wysiłkom naukowym Habilitanta staną się przedmiotem badań klinicznych, otwierając nową erę leczenia pacjentów dotkniętych rakiem pęcherza moczowego.

Wszystkie artykuły zostały opublikowane we wpływowym i prestiżowym

czasopismach o zasięgu ogólnoświatowym. Łączny współczynnik Impact Factor cyklu publikacji wynosi niemal 22 punkty. Habilitant jest pierwszym autorem trzech z sześciu publikacji przedstawionych w cyklu. W trzech pozostałych publikacjach Habilitant jest drugim autorem, przy czym jego udział w powstanie pracy deklarowany jest na tożsamy z pierwszą autorką, co wspomniane jest również w źródłowych artykułach. W oparciu o przedstawione oświadczenia Autorów wnioskuję o jednoznacznie znaczącym lub dominującym wkładzie Habilitanta w przygotowanie, przeprowadzenie i podsumowanie badań, których pokłosiem były przedmiotowe publikacje.

Ocena pozostałej aktywności naukowej

W analizie bibliometrycznej dorobku Habilitanta przygotowanej przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wylistowano 143 pozycje, przy czym znaczną część z nich stanowią streszczenia publikowane w materiałach konferencyjnych, a część pozycji dubluje się (np. poz. 36 i 37, 77 i 78 oraz inne). Analizując dokument można zauważyć, że Habilitant jest pierwszym autorem dwóch rozdziałów w monografii poświęconej bioimplantom w medycynie, dziesięciu rozdziałów w podręczniku z zakresu chirurgii plastycznej oraz jedynie czterech publikacji oryginalnych, z czego trzy zostały ujęte jako składowe przedstawionego osiągnięcia.

Łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor przedstawiony w przedmiotowym dokumencie przekracza 99, podczas gdy współczynnik Hirscha wynosi 11. Dominującą tematyką podejmowaną w pracy naukowej Habilitanta są możliwości wykorzystania inżynierii tkankowej w medycynie. Największa liczba publikacji dotyczy układu moczowego, głównie szeroko rozumianej rekonstrukcji pęcherza moczowego. Ponadto Habilitant brał udział w badaniach dotyczących zaopatrywania i gojenia ran, potencjału komórek macierzystych, transplantacji narządów. Przeważająca większość badań opublikowanych przez Habilitanta miała charakter eksperymentalny i była prowadzona na małych i dużych modelach zwierzęcych. Habilitant brał udział w realizacji łącznie siedmiu grantów badawczych, w tym w jednym jako kierownik, w czterech jako wykonawca i w dwóch jako lider.

Dorobek naukowy Habilitanta jest bogaty, świadczy o aktywnym i wieloletnim zaangażowaniu w prace badawcze o jednoznacznie zdefiniowanym profilu. Wartym

podkreślenia jest interdyscyplinarny oraz wielośrodkowy charakter znacznej części opublikowanych badań. Liczba publikacji i przedstawione ich parametry dobitnie ukazują Habilitanta jako doświadczonego naukowca. Krytyczna uwaga dotyczy małej liczby publikacji, w których Habilitant jest pierwszym autorem oraz ograniczonej współpracy międzynarodowej w prowadzonych badaniach. Zapoznając się z całością przedstawionej dokumentacji, mam ponadto wrażenie, że Habilitant jedynie w ograniczonym stopniu angażuje się w udział w konferencjach naukowych i propagowanie wyników prowadzonych badań. Pomimo powyższych uwag krytycznych, całość dorobku naukowego oceniam bardzo wysoko i nie wątpię w samodzielność naukową Habilitanta.

Działalność dydaktyczna, popularyzująca naukę i organizacyjna

Habilitant jest aktywny na polu działalności dydaktycznej. Jest redaktorem pierwszego kompleksowego podręcznika z zakresu chirurgii plastycznej o niebagatelnej wartości dydaktycznej. Bierze aktywny udział w pracy akademickiej, prowadząc zajęcia z zakresu chirurgii ogólnej oraz chirurgii plastycznej ze studentami kierunku lekarskiego i kosmetologii oraz studentami realizującymi wymianę międzyuczelnianą w ramach programu Erasmus i praktyk IFMSA. Ponadto aktywnie uczestniczy w studenckim ruchu naukowym, pełniąc funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego Medycyny Regeneracyjnej i Mikrochirurgii Rekonstrukcyjnej. Pełni również funkcję kierownika specjalizacji dwóch lekarzy w toku szkolenia z zakresu chirurgii plastycznej, rekonstrukcyjnej i estetycznej.

W zakresie aktywności popularyzującej naukę Habilitant pełni funkcję członka zarządu „Stowarzyszenia na Rzecz Rozwoju Medycyny Regeneracyjnej” oraz sporadycznie w przeszłości wygłaszał wykłady eksperckie. W zakresie działalności organizacyjnej Habilitant był organizatorem „Warsztatów z inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej” w 2013 roku. Działalność popularyzującą naukę i organizacyjną uważam za skromną, acz godną uwagi.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Oceniam pozytywnie przedstawione osiągnięcie naukowe oraz całokształt aktywności naukowej Pana Dr Arkadiusza Jundziłta. Przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład autora w rozwój urologii. Habilitant prowadzi

błyskotliwą aktywność naukową, w tym realizowaną we współpracy z uczelniami z innych miast i krajów. Uznanie budzi głębokie zaangażowanie w pracę dydaktyczną.

W świetle powyższych wniosków jednoznacznie stwierdzam, iż w mojej ocenie Pan Dr Arkadiusz Jundził spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (art. 221 ust. 4 i 5 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz 85. Z późn. zm.)). Tym samym wnioskuję o dopuszczenie Pana Dr Arkadiusza Jundziła do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

A handwritten signature in blue ink, reading "S. Połatojew". The signature is written in a cursive, slightly slanted style.

Warszawa, 19 sierpnia 2022

