

Olsztyn, 4.01.2024r.

Prof. dr hab. n. med. Marek Roslan
Katedra i Klinika Urologii
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Ocena osiągnięcia naukowego i istotnej aktywności naukowej dr n. med.

**Krzysztofa Wiesława Tupikowskiego na podstawie wymagań określonych w art. 219,
ust. 1pkt 2 ustawy z dn. 20.07.2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.***

Dr n. med. Krzysztof Tupikowski ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w 2005 roku.

W latach 2009-2016 był zatrudniony Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym jako asystent i starszy asystent oraz w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu jako nauczyciel akademicki. Od 2016 roku jest kierownikiem (i organizatorem) Pododdziału Urologii w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu.

Studia doktoranckie odbywał w latach 2006-2009 na Wydziale Lekarskim Kształcenia Podyplomowego na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, których finałem było uzyskanie w 2012 roku stopnia doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: „Efekty leczenia skojarzonego interferonem alfa i cyklofosfamidem dawkowanym metronomicznie u chorych z zaawansowanym rakiem nerki”. Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Romuald Zdrojowy,

Specjalizację z urologii Habilitant uzyskał w 2014 roku.

W 2016 roku podjął pracę w Pododdziale Urologii w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu, organizując od podstaw Pododdział i pełniąc funkcję jego kierownika.

Dr n. med. Krzysztof Tupikowski jest utalentowanym nauczycielem akademickim. W latach 2006-2017 prowadził zajęcia dydaktyczne ze studentami Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego (w tym dla studentów English Division i studentów programu Erasmus) Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Prowadził również zajęcia ze studentami kierunku Dietetyka UMW na temat żywienia w chorobach nerek (2014-2016). Prowadził także wykłady w ramach kursów z listy Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w ramach kształcenia podyplomowego lekarzy specjalizantów, jak również zajęcia dydaktyczne dla pielęgniarek specjalizujących się w chirurgii, endoskopii oraz onkologii w Europejskim Centrum Kształcenia Podyplomowego we Wrocławiu.

Dr n. med. Krzysztof Tupikowski od początku swojej pracy zawodowej przejawia istotną aktywność naukową. Będąc jeszcze studentem został współautorem poruszającej ważny temat hormonoterapii zastępczej u kobiet pracy opublikowanej w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej (Bednarek-Tupikowska G, **Tupikowski K**, Bidziańska B, et al. *Serum lipid peroxides and total antioxidants status in postmenopausal women on hormone replacement therapy*. *Gynecological Endocrinology* 2004;19:57-63. IF 1.242). Po rozpoczęciu pracy zawodowej kontynuował obszerną i wartościową aktywność naukową.

Według zestawienia sporządzonego w Pracowni Bibliograficznej Biblioteki Głównej UMW dn. 15.05.2023 roku, na **dorobek powstały przed nadaniem Kandydatowi stopnia doktora nauk medycznych** (2012 rok) składa się 25 publikacji o łącznej punktacji MNiSW 243 pkt i współczynniku IF 11.528 pkt.

Obecnie dorobek naukowy dr n. med. Krzysztofa Tupikowskiego stanowi **66** artykułów (wraz z pracami stanowiącymi osiągnięcie naukowe) o łącznej punktacji **1569** punktów ministerialnych i współczynniku wpływu IF **236,142** pkt, uzyskanych za **36 publikacji** w

czasopismach z **Listy Filadelfijskiej**. Należy podkreślić, że w **17** artykułach dr n. med.

Krzysztof Tupikowski jest pierwszym autorem.

Zatem punktacja za **publikacje powstałe po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia doktora**

nauk medycznych wynosi 224,614 punktów IF oraz 1326 punktów MNiSW. Przytoczone

dane świadczą, że dorobek naukowy Habilitanta mierzony w tych systemach uległ w okresie

10 lat, które upłynęły od uzyskania przez niego stopnia naukowego doktora, wybitnemu

zwielokrotnieniu. Ponadto, do całkowitego dorobku naukowego Kandydata należy zaliczyć

liczbę 41 doniesień zjazdowych, w tym liczbę 20 doniesień na kongresach za granicą.

Zestawienie „aktywności kongresowej” zawarte w Autoreferacie sporządzonym przez

Kandydata stanowi, że po uzyskaniu stopnia doktora był On pierwszym współautorem tylko

dwoch doniesień krajowych. Niemniej, materia naukowa jednego z tych doniesień

[Polymorphisms in co-stimulatory CD28/CTLA-4 pathway genes and the risk of prostate

cancer. Arch.Immunol.Ther.Exp. 2016] w swojej warstwie podstawowej jest spójna z materia

zasadniczego osiągnięcia naukowego Habilitanta.

Sumarycznie dorobek Habilitanta obejmuje **66 artykułów** (w 17 jest pierwszym autorem), **5**

rozdziałów w podręcznikach oraz **41 doniesień** zjazdowych.

Współczynnik wpływu (IF) wynosi : **236,142** (+ 4,964 kontryb.)

Liczba punktów ministerialnych: **1569**

Liczba cytowań z bazy Web of Science (bez autocytowań) – **645**

Indeks Hirscha z bazy Web of Science – **14**

Zasadnicze osiągnięcie naukowe (spełniające kryteria określone w art. 219 Ustawy pn.

„Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 r.) wyznaczone przez dr med.

Krzysztofa Tupikowskiego jako podstawa do ubiegania się o nadanie stopnia doktora

habilitowanego stanowi spójny tematycznie zbiór pięciu oryginalnych artykułów opublikowanych w latach 2015–2023 w recenzowanych i zawartych w Liście Filadelfijskiej czasopismach naukowych.

Tytuł osiągnięcia: Wpływ czynników klinicznych i genetycznych na czas przeżycia pacjentów chorujących na nowotwory nerek.

Wymiar bibliometryczny tych artykułów wynosi: 390 punktów MNiSW oraz IF = 20,767.

Habilitant jest pierwszym współautorem 3 artykułów, pozostałych 2 artykułów jest współautorem drugim.

Z oświadczeń wydanych na piśmie przez pierwszego współautora tych dwóch prac wynika, że wkład dr med. Krzysztofa Tupikowskiego w powstanie rzeczonych publikacji był autentycznie istotny (Załącznik nr 6 wniosku). Należy stwierdzić, że osiągnięcie naukowe wskazane przez Habilitanta spełnia pod względem formalnym kryteria określone w wymienionej wyżej Ustawie.

W publikacjach składających się na osiągnięcie naukowe Habilitant wyróżnił dwie części.

W I części (4 publikacje) skupił się na badaniu genetycznych czynników ryzyka wystąpienia raka nerki w obrębie zmienności genów kodujących cząsteczki należące do punktów kontroli immunologicznej (CTLA-4, CD28, BTLA, PD-1, PD-L1).

W II części (1 publikacja) ocenił przydatność badania wybranych czynników klinicznych (krzepnięcia i fibrylizy) u chorych z rakiem nerki.

Podkreślił, że badania realizowane były równocześnie i dwutorowo. Zrekrutowano prospektywnie dwie niezależne grupy chorych leczonych z powodu guza nerki – pierwsza, pilotażowa liczyła 96 osób, druga 323 osoby. Projekty badań uzyskały zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. W badaniach wzięła również udział grupa ponad 500 zdrowych ochotników.

Kryteria rekrutacji i omówienia szczegółowe grup dostępne są w publikacjach stanowiących cykl. Co warte podkreślenia obie grupy są prospektywnie obserwowane do dziś.

Racjonalne uzasadnienie celowości podjęcia przez dr med. Krzysztofa Tupikowskiego badań będących kanwą publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe przedstawione jest klarownie w Jego Autoreferacie.

Tytuł oddaje istotę zawartości tego osiągnięcia, choć warto dodać, że w rzeczywistości wyniki badań z I części cyklu ogniskują się na ryzyku wystąpienia raka nerki a tylko pracę z II cz. cyklu można uznać za w odpowiadającą *par excellence* tytułowi przedstawionemu tytułowi osiągnięcia.

Pierwsza spośród należących do osiągnięcia naukowego prac, zatytułowana: **“CTLA-4 and CD28 genes' polymorphisms and renal cell carcinoma susceptibility in the Polish population-a prospective study”** [Tupikowski K, et al. Tissue Antigens, 2015] omawia wpływ sześciu polimorfizmów genetycznych w dwóch genach z jednej strony na ryzyko wystąpienia raka nerki a z drugiej strony na wybrane parametry histopatologiczne uznane jako wpływające na czas przeżycia chorych oraz na zaawansowanie kliniczne choroby nowotworowej. Wyniki tego badania wskazują, iż polimorfizmy genetyczne genów CTLA-4 i CD28 mogą mieć wpływ na przebieg raka nerki a zatem i na czas przeżycia całkowitego chorych, jakkolwiek wykazane różnice w występowaniu nie są istotne statystycznie. Autorzy sugerują potrzebę dalszych badań and tym problemem.

W pracy **„Association of 3' nearby gene BTLA polymorphisms with the risk of renal cell carcinoma in Polish population”** [Partyka A, Tupikowski K, et al. Urologic Oncology, 2016] skoncentrowano się na innym modulatorze odpowiedzi immunologicznej – receptorze BTLA a w szczególności zmienności w obrębie genu BTLA i ich związku z

ryzykiem zachorowania na raka nerki. Spośród zbadanych 6 miejsc polimorficznych wykazano, że występowanie allelu rs1982809G jest istotnie częstsze u chorych z rakiem nerkowokomórkowym niż u osób zdrowych.

Wyniki ww. badania doprowadziły do powstania kolejnego projektu naukowego.

W kolejnej pracy cyklu - **„SNP-SNP Interaction in genes encoding PD-1/PD-L1 axis as a potential risk factor for clear cell renal carcinoma”** [Wagner M, Tupikowski K, et al. *Cancers* 2020] r. zbadano 9 miejsc polimorficznych w genach kodujących PD-1 oraz PD-L1. PD-1 czyli receptor zaprogramowanej śmierci komórki 1 odpowiedzialny jest po połączeniu ze swoim ligandem PD-L1 za hamowanie aktywności limfocytów m.in. hamując ich aktywność proliferacyjną, promując apoptozę i hamując wydzielanie cytokin.

Zaobserwowano ciekawą interakcję pomiędzy rs10815225 i rs7421861 opisywanymi powyżej. Okazuje się, iż genotyp rs7421861TC obniża ryzyko wystąpienia raka nerki u chorych z genotypem rs10815225 (GC+CC), natomiast homozygoty rs7421861TT lub CC z allelem rs10815225C miały prawie dwuipółkrotnie podwyższone ryzyko raka nerki. Nie znaleziono jednak żadnych istotnych zależności pomiędzy parametrami klinicznymi a polimorfizmami genów PCDC1 i PD-L1. Nie stwierdzono także związku któregośkolwiek z badanych polimorfizmów na czas przeżycia całkowitego chorych.

W pracy **„Variation in the gene encoding the co-inhibitory molecule BTLA is associated with survival in patients treated for clear cell renal carcinoma – results of prospective cohort study”** [Tupikowski K, et al. *Archives of Medical Sciences*, 2021] wykazano, iż spośród przebadanych miejsc polimorficznych trzech genów obecność allelu A w miejscu rs1844089 (genotypy AA+AG) genu BTLA jest istotnie statystycznie związana z krótszym przeżyciem całkowitym chorych z rakiem nerki (42,5 vs 48,2 m-ca, p 0,045). W

analizie metodą wstecznej regresji Coxa wykazano, iż obecność ww. genotypu jest obok stopnia złośliwości guza, stopnia zaawansowania klinicznego oraz wielkości guza niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych z rakiem nerki. Taką obserwację poczyniono po raz pierwszy w odniesieniu do raka nerki.

Ostatnia praca z cyklu stanowiącego osiągnięcie - „**The influences of selected clotting and fibrinolysis factors on survival of patients with kidney tumors – prospective study**” [Tupikowski K, et al. Archives of Medical Sciences, 2023] opisuje prospektywne badanie kohortowe pozwalające porównać wiele parametrów związanych z krzepnięciem oraz stężenia wybranych czynników krzepnięcia i fibrynolizy pomiędzy grupą 96 pacjentów operowanych z powodu guzów nerek a grupą 30 zdrowych ochotników. Zaobserwowano, że stężenie fibrynogenu, kompleksu trombina-antytrombina (TAT), kompleksu plazmina-antyplazmina (PAP), czynnika tkankowego (TF), osoczowego czynnika hamującego szlak czynnika tkankowego (TFPI), czynnika von Willebrandta oraz czynnika XIII (FXIII) różnią się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami. Używając analizy Kaplana-Meiera stwierdzono, że pacjenci z podwyższonym powyżej normy przedoperacyjnym stężeniem fibrynogenu i D-Dimerów żyją krócej niż chorzy z prawidłowym stężeniem tych parametrów (53,7 vs 64,7 m-ca i 55,7 vs 64,3 m-ca).

Głównym nurtem omawianego osiągnięcia naukowego jest dążenie do wskazania nowych czynników mających wpływ na wystąpienie i przebieg raka nerki i następnie określenia nowych modeli prognostycznych, dzięki którym przewidywanie przebiegu choroby przed leczeniem będzie dokładniejsze. Artykuły zawierające opisy podjętych badań podstawowych i kohortowych, wyznaczone przez Habilitanta jako Jego osiągnięcie naukowe, są nim bez wątplenia, zwłaszcza że udział dr med. Krzysztofa Tupikowskiego w opracowaniu koncepcji

i realizowaniu tych badań, jak i w przygotowaniu manuskryptów opisujących je artykułów był – jak zaświadcza Współautorzy oraz Habilitant – zasadniczy. Wszystkie składowe osiągnięcia naukowego Habilitanta zasługują na wysoką ocenę. Cechuje je rzetelny warsztat badawczy, klarowność narracyjna, a także oryginalność oraz duża wartość naukowa i poznawcza.

Analiza **pozostałego dorobku naukowego** Habilitanta daje asumpt do uznania, że jest On doświadczonym specjalistą w dziedzinie onkologii urologicznej oraz pracowitym i ambitnym członkiem interdyscyplinarnych zespołów badaczy działających na polu badań klinicznych i podstawowych. O pasji naukowo-badawczej Kandydata świadczy aktywne członkostwo w zespole badawczym Kliniki Endokrynologii UMW, w którym opanował sztukę prowadzenia eksperymentów naukowych, analizy i publikowania wyników prac badawczych.

Drugim wyróżniającym się aspektem pracy naukowej dr n. med. Krzysztofa Tupikowskiego jest udział w badaniach i współautorstwo artykułów klinicznych, publikowanych w renomowanych czasopismach przez grono badaczy-klinicystów Kliniki Urologii UMW w zakresie laparoskopii, szczególnie laparoskopowego leczenia zwężenia połączenia miedniczkowo-moczowodowego.

Habilitant prowadził również badania nad nowoczesnymi technikami obrazowania, tzw. tomografii komputerowej podwójnej wiązki, pozwalającej na rozpoznawanie składu kamieni moczowych. Inną dziedziną leżącą w zakresie zainteresowań naukowych dr n. med. Krzysztofa Tupikowskiego są badania nad zaburzeniami krzepnięcia w nowotworach nerek. Opublikowane wyniki tych badań weszły również w skład cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe Habilitanta. Oprócz godnego uwagi wielowątkowego dorobku naukowego dr med. Krzysztofa Tupikowskiego, dorobku świadczącego o pasji badawczej Kandydata oraz o Jego umiejętności harmonijnego uczestniczenia w badaniach realizowanych we współpracy z innymi badaczami, w tym także – co godne podkreślenia – badaczami z dziedzin nauk

podstawowych, pragnę podkreślić aktywny udział Habilitanta w kilku wymienionych przezeń w Autoreferacie (str. 22-26) badaniach (grantach) wykonanych z zespołami uczonych pracujących w innych niż Habilitant instytucjach naukowych. Należy podkreślić, że dr med. Krzysztof Tupikowski odbył 4 staże zagraniczne, w tym roczny staż w laboratorium molekularnym Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Charité, Berlin, Niemcy.

Działalność dydaktyczną dr med. Krzysztofa Tupikowskiego oceniam pozytywnie. W aktywność edukacyjną wpisują się prowadzone przezeń w latach 2006-2017 nauczanie (seminaria i ćwiczenia) studentów UMW (w tym English Division) oraz w latach 2014-2016 - zajęcia ze studentami kierunku Dietetyka UMW. Prowadził również kształcenie podyplomowe na kursach organizowanych w Jego macierzystej Klinice pod auspicjami CMKP. Kandydat kierował przebiegiem studiów specjalizacyjnych z urologii dwóch adeptów, był recenzentem dwóch prac magisterskich i egzaminatorem w egzaminach praktycznych poprzedzających „europejski” (prowadzony pod auspicjami EBU) egzamin specjalizacyjny z urologii. Był też promotorem pomocniczym jednego obronionego w 2019 roku przewodu doktorskiego.

Dr med. Krzysztof Tupikowski wyróżnia się **aktywnością organizacyjną** w środowisku urologicznym. Jest aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) i Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU).

W latach 2003-2021 pięciokrotnie był współorganizatorem konferencji/kongresów naukowych, o zasięgu ogólnokrajowym, w tym V Kongresu Onkologii Polskiej.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje podjęcie się przez d-ra med. Krzysztofa Tupikowskiego w 2016 roku zadania utworzenia i prowadzenia Pododdziału Urologii w Dolnośląskim Centrum Onkologii. Zadanie takie wymaga ponadprzeciętnego przygotowania zawodowego

w zakresie swojej specjalizacji, determinacji i wytrwałości. W efekcie powstał ośrodek, w którym wykonuje się praktycznie wszystkie operacje urologiczne, w tym te najtrudniejsze, uroonkologiczne. Ambicją Habilitanta jest, żeby prowadzony przez Niego ośrodek prowadził także działalność naukową, mobilizując skutecznie współpracowników do włączenia się w przygotowywanie publikacji oraz zdobywanie stopni naukowych.

Dr med. Krzysztof Tupikowski jest laureatem szeregu **wyróżnień i nagród naukowych**, w tym prestiżowej nagrody im. Prof. Tadeusza Krzeskiego przyznanej przez Polskie Towarzystwo Urologiczne za najlepszą pracę doktorską z dziedziny urologii obronioną w 2012 roku oraz 3 nagród różnych stopni przyznanych przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2009-2016.

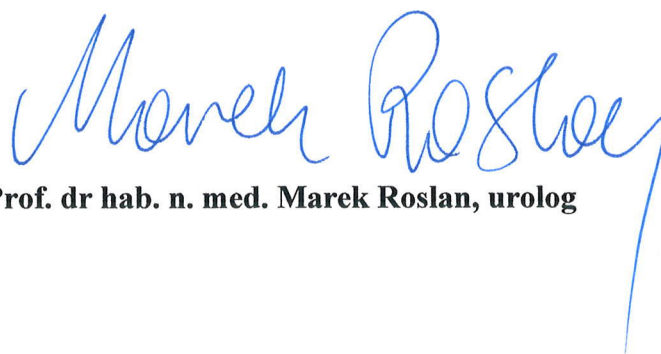
Wartość całego dorobku dr med. Krzysztofa Tupikowskiego oceniam wysoko. Poznawszy cykl prac wskazanych przezeń jako Jego „osiągnięcie naukowe” oraz pozostałe publikacje i dokonania stanowiące o Jego „istotnej aktywności naukowej” wyrażam przekonanie, że Habilitant jest nie tylko dojrzałym klinicystą, ale także aktywnym badaczem, potrafiącym umiejętnie korzystać z możliwości współpracy z innymi specjalistami i badaczami. Część dorobku naukowego i piśmienniczego Kandydata, oceniana w kontekście czasu, w którym powstała, nosi cechy oryginalności i pionierstwa. Dokonania naukowe dr med. Krzysztofa Tupikowskiego, zwłaszcza te, które dotyczyły metod identyfikowania roli wybranych polimorfizmów genetycznych w nowotworach urologicznych, nadzwyczajna, jak na młodego pracownika nauki i aktywnego klinicystę-operatora liczba grantów, których jest wykonawcą lub współwykonawcą, świadczy, że jest On badaczem, którego cechuje pracowitość, sumienność i dociekliwość naukowca, a także umiejętność planowania i realizowania oryginalnych badań. Dorobek naukowy Kandydata świadczy także o tym, że potrafi On

harmonijnie pracować w zespołach interdyscyplinarnych. Mogę zatem z przekonaniem uznać, że dokonania Habilitanta były istotnym przyczynkiem do rozwoju i postępu urologii, zwłaszcza uroonkologii.

Wobec pozytywnej oceny „osiągnięcia naukowego” oraz wobec uznania dla pozostałego dorobku naukowego dr med. Krzysztofa Tupikowskiego, a także wobec korzystnej opinii o Jego osiągnięciach na polu dydaktyki i wobec aprobaty dla Jego dokonań organizatorskich stwierdzam, że Habilitant spełnia wymogi stawiane samodzielnym pracownikom nauki w myśl przepisów zawartych w Ustawie pn.: „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2021 r. zapisanej w Dzienniku Ustaw z 2021 roku pod pozycją 478 z późniejszymi zmianami.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr med. Krzysztofa Wiesława Tupikowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Oświadczam, że nie miałem i nie mam żadnych związków zawodowych ani naukowych (współautorstwo publikacji, współpraca badawcza) ani wcześniej nie byłem recenzentem jakichkolwiek dokonań zawodowych lub naukowych Habilitanta.



Prof. dr hab. n. med. Marek Roslan, urolog