



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne – dr nauk o zdrowiu Mateusza Adamiaka, asystenta Zakładu Medycyny Regeneracyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, sporządzona na podstawie uchwały Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 17.02.2021 roku o powołaniu na recenzenta oraz pisma Przewodniczącej Rady Dyscypliny P. Prof. dr hab. Hanny Szajewskiej.

Dr n. o zdr. Mateusz Adamiak ukończył w 2012 roku studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Szczecińskiego, uzyskując tytuł magistra. Promotorem pracy był znany polski immunolog Prof. Dr hab. Wiesław Deptuła, a tytuł pracy magisterskiej brzmiał: „Subpopulacje limfocytów T i B oraz zjawisko apoptozy limfocytów i granulocytów krwi obwodowej u królików zakażonych europejskimi szczepami wirusa RHD”.

Od 2016 r. do chwili obecnej Dr Adamiak jest asystentem Zakładu Medycyny Regeneracyjnej na Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2014-2018 odbył staże naukowe w prestiżowych ośrodkach zagranicznych, w tym w Stem Cell Institute na Uniwersytecie w Louisville w USA oraz na Wydziale Biochemii Uniwersytetu w Sao Paulo w Brazylii (Neuroscience Laboratory).

W styczniu 2019 roku uzyskał stopień doktora nauk o zdrowiu na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Tytuł pracy doktorskiej to: „Rola sfingozyno-1-fosforanu w procesach zasiedlania szpiku kostnego oraz farmakologicznej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych.” Promotorem pracy jest sława polskiej immunologii i hematologii, światowej sławy ekspert w dziedzinie medycyny regeneracyjnej i transplantologii komórek hematopoetycznych – Pan Prof. Dr hab. Mariusz Z. Ratajczak.

Warto podkreślić zasługi habilitanta na polu dydaktycznym i popularyzującym naukę. W latach 2012-2014 jako doktorant Uniwersytetu Szczecińskiego prowadził ćwiczenia dla studentów oraz grupy seminaryjne magistrantów Katedry Immunologii Uniwersytetu Szczecińskiego, zarówno pod kątem merytorycznym jak i prowadząc zajęcia techniczne.

Jako asystent Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego współprowadził wykłady dla fakultetu pt. Regenerative Medicine dla studentów English Division. W 2018 roku brał udział w organizacji międzynarodowej konferencji 4th Baltic Stem Cell Meeting. Zjazd był poświęcony zagadnieniom związanym z postępami w biologii komórek macierzystych, rolą dorosłych komórek macierzystych w regeneracji, ze szczególnym naciskiem na komórki VSEL (*very small embryonic like stem cells*) i ich potencjalnym zastosowaniu w medycynie klinicznej, jak również interakcjach między komórkami poprzez mikropęcherzyki błonowe. Wśród zaproszonych wykładowców byli czołowi naukowcy m.in. z USA, Francji, Wielkiej Brytanii, Niemiec, Włoch, Indii czy Brazylii. Godny uwagi jest fakt, że pomimo młodego wieku Dr Adamiak jest już współautorem 35 doniesień konferencyjnych na zjazdach krajowych oraz zagranicznych, min. prestiżowych zjazdach American Society of Hematology. Ponadto jest recenzentem artykułów naukowych w znakomitych czasopismach Leukemia, Stem Cell Reviews and Reports oraz Transfusion and Apheresis Science.

Dorobek naukowy Dr Adamiaka został zgromadzony w bardzo krótkim czasie, a mimo tego faktu, jest, moim zdaniem, imponujący. Obejmuje on min. 25 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, 17 prac poglądowych i 3 listy do redakcji czasopism o

łącznym IF 165,819 oraz liczbie punktów MNiSW – 1921. Wrażenie robi bardzo znaczna liczba cytowań (214) oraz jak na młody wiek habilitanta nieprawdopodobnie wysoki Indeks Hirscha – 10. Nie byłoby tego fantastycznego dorobku naukowego, gdyby nie praca w Zespole Pana Profesora Mariusza Z. Ratajczaka w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Stem Cell Institute w James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville w Stanach Zjednoczonych. Warto podkreślić, że Dr Adamiak w trakcie swojej działalności naukowej współpracował z licznymi ośrodkami zagranicznymi z USA, Brazylii i Chin.

Omówienie i ocena dorobku naukowego dr n. zdr. Mateusza Adamiaka wchodzącego w skład jednotematycznego cyklu publikacji, stanowiącego osiągnięcie naukowe.

Tytuł osiągnięcia naukowego Dr Adamiaka to: **„Rola indukowanego farmakologicznie i przygotowaniem mieloablacyjnym „sterylnego zapalenia” szpiku kostnego w procesach mobilizacji oraz zasiedlania niszy szpikowych przez krwiotwórcze komórki macierzyste (KKM).”** W skład osiągnięcia naukowego wchodzi 9 prac, w których w siedmiu habilitant był ostatnim autorem lub pierwszym albo równoważnym pierwszym autorem. W siedmiu publikacjach zadaniem Dr Adamiaka było zaprojektowanie badania, gromadzenie bazy danych, wykonywanie eksperymentów, analiza i opracowanie statystyczne wyników oraz opracowanie manuskryptu. Autor cechuje się skromnością i autokrytycyzmem, szacując swój udział w przytaczanych pracach na 65%. Tylko w 2 pracach wkład habilitanta wynosił mniej niż 50%, a jego praca polegała na gromadzeniu literatury, analizie dostępnych danych i opracowaniu manuskryptu. **Prace zostały opublikowane na przestrzeni bardzo krótkiego czasu 2019-2020 w prestiżowych, wysoko ocenianych recenzowanych czasopismach zagranicznych, min. w Leukemia i Stem Cell Reviews and Reports. Łączny współczynnik wpływu (IF) cyklu publikacji jest imponujący i wynosi 44,724. Powyższe fakty świadczą o niezwyklej aktywności badawczej i publikacyjnej habilitanta w ostatnim okresie czasu.**

Celem naukowym cyklu prac, które zaowocowały ocenianym przeze mnie cyklem publikacyjnym, było poznanie procesów, czynników oraz zjawisk biorących udział w migracji komórek hematopoetycznych ze szpiku do krwi obwodowej oraz ich zasiedlaniu w niszy szpikowej. Ta wiedza pozwoli na bardziej wydajne, a przez to skuteczne wykorzystanie metod autologicznej i allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i dorosłych z chorobami nowotworowymi.

Badania w których habilitant brał udział, wykazały, że na wyjście komórek hematopoetycznych z niszy szpikowej do krwi obwodowej ma wpływ tzw. sterylne zapalenie szpiku kostnego, w którym biorą udział zaktywowane przez bodźce mobilizujące kompleksy inflamasomów.

Prowadzone przeze Dr Adamiaka badania wykazały, że inflamasom Nlrp3 odgrywa kluczową rolę w mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej. Badania habilitanta wykazały, że indukowana przez ATP mobilizacja komórek hematopoetycznych łączy poprzez inflamasom Nlrp3 sygnałowanie purynergiczne z aktywacją kaskady dopełniacza i uwolnieniem anafilotoksyn C3a i C5a, które utrzymują sterylne zapalenie w mikrośrodowisku niszy szpikowej. Mechanizmy regulujące proces mobilizacji, wciąż nie są do końca dobrze poznane, a licznie doniesienia wykazują, że retencja komórek macierzystych jest regulowana przez kilka uzupełniających się szlaków. Prowadzone przy współudziale habilitanta badania zidentyfikowały nowe czynniki regulujące pozytywnie lub negatywnie retencje komórek krwiotwórczych w niszach szpikowych.

Za część niepowodzeń allo- i autologicznych transplantacji komórek hematopoetycznych odpowiada ich opóźnione wszczepienie. Ponadto w przypadku autologicznych przeszczepów ok. 10% pacjentów bez chemioterapii i ok. 25% pacjentów po chemioterapii nie reaguje skutecznie na standardowe protokoły mobilizacji. Wymagane są zatem dalsze badania nad usprawnieniem tych terapii. Wyniki prowadzonych przy współudziale habilitanta eksperymentów rzucają nowe światło na zjawisko mobilizacji oraz wszczepienia komórek krwiotwórczych, przyczyniając się do poszerzenia wiedzy mającej na celu usprawnienie terapii związanej z przeszczepami komórek hematopoetycznych, a także ustanowienia nowych, bardziej efektywnych, farmakologicznych regulatorów obu tych procesów.

W mojej recenzji z uwagi na oszczędność czasu i miejsca przytoczę jedynie najważniejsze osiągnięcia habilitanta na podstawie poszczególnych prac zgromadzonych w jednotematycznym cyklu publikacji. Warty szczególnego podkreślenia jest fakt, że każda kolejna praca w cyklu zazębia się tematycznie z wcześniejszą i stanowi razem gigantyczne dzieło na temat roli „sterylnego zapalenia” szpiku kostnego w procesach mobilizacji oraz zasiedlania niszy szpikowych przez krwiotwórcze komórki macierzyste. Całość świadczy o dojrzałości naukowej habilitanta i potwierdza zarazem spójność cyklu prac.

W pierwszej publikacji w *Stem Cell Reviews and Reports* (2019; 15(3), 391–403) po raz pierwszy zidentyfikowano nową rolę aktywowanego przez ATP inflamasomu Nlrp3 w mobilizacji komórek hematopoetycznych. Wyniki uzyskane przez habilitanta potwierdzają ważną rolę indukowanego przez odporność wrodzoną sterylnego zapalenia w niszy szpikowej jako czynnika wyzwalającego proces mobilizacji komórek krwiotwórczych.

W kolejnej pracy opublikowanej w *Leukemia* (2019; 33: 2967-2970) habilitant przedstawił nowatorskie odkrycie, że alternatywny szlak aktywacji kaskady dopełniacza bierze udział w mobilizacji hematopoetycznych i niehematopoetycznych komórek macierzystych z niszy szpikowej do krwi obwodowej, a także, że proces ten zachodzi przy udziale inflamasomu Nlrp3.

W pracy nr 3 opublikowanej w *Stem Cell Reviews and Reports* (2019; 15: 892-899) habilitant wykazał, że hamowanie CD39 i/lub CD73 przez nietoksyczne dawki małącząsteczkowych inhibitorów ułatwia wychodzenie komórek z niszy szpikowej i może stanowić podstawę dla nowych i bardziej skutecznych strategii farmakologicznych mobilizacji i wyprzeć w przyszłości stosowanie G-CSF i/lub pleriksaforu.

W pracy nr 4 opublikowanej w *Stem Cell Reviews and Reports* (2020; 16: 335-343) habilitant wykazał po raz pierwszy współzależność między sygnałowaniem purynergicznym a wrodzoną odpornością w regulacji okołodobowych zmian liczby krążących w krwi obwodowej krwiotwórczych i niekrwiotwórczych komórek macierzystych (MSC, EPC, VSEL). Warto podkreślić potencjalnie istotną z punktu widzenia praktycznego obserwację habilitanta, że dobowe zmiany poziomu ATP we krwi aktywują inflamasom Nlrp3 biorący udział w uwolnieniu komórek macierzystych z nisz szpikowych. Ta obserwacja stanowi podstawę do szerszych badań nad mobilizacją komórek hematopoetycznych u pacjentów i dawców.

Praca nr 5 opublikowana w *Purinergic Signalling* w 2020 r. dostarcza kolejnych dowodów na rolę kanału paneksynowego-1 w indukowaniu sterylnego zapalenia poprzez uwalnianie ATP w prawidłowej mobilizacji komórek hematopoetycznych. Nowatorskim odkryciem było udowodnienie, że kanał paneksynowy-1 odgrywa rolę w pośredniczonym przez ATP wszczepieniu komórek krwiotwórczych do niszy szpikowej po mieloablacji biorcy.

Praca nr 6 opublikowana w *Stem Cell Reviews and Reports* (2020) podkreśla rolę ścieżki lektynowej w sterylnym zapaleniu pośredniczącym w procesie wszczepienia komórek hematopoetycznych.

Najważniejszą obserwacją publikacji nr 7 (*Stem Cell Reviews and Reports* 2020) jest fakt, że ekspresja inflamasomu Nlrp3 zarówno w komórkach hematopoetycznych użytych do przeszczepu, jak i w mikrośrodku niszy szpikowej biorcy jest wymagana do optymalnego

wszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oraz zasiedlenia przez nie niszy szpikowej i odtworzenia hematopoezy.

Praca nr 8 opublikowana w *Leukemia* (2020; 34-1512-1523) podsumowuje wpływ i efekt działania inflamasomu Nlrp3 między innymi na rozwój i ekspansję krwiotwórczych komórek macierzystych, mobilizację tych komórek, ich wszczepienie i zasiedlenie w niszy szpikowej po przeszczepieniu, w starzeniu komórek macierzystych hematopoezy i metabolizmie komórek odpornościowych, roli w patogenezie zespołu mielodysplastycznego, nowotworów mieloproliferacyjnych i białaczek oraz choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD – ang. Graft-Versus-Host Disease). Bardzo cenna jest dyskusja habilitanta dotycząca roli przewlekłego zapalenia w onkogenezie jako czynnika promującego niestabilność genomu poprzez mutacje DNA i zmiany epigenetyczne, upośledzenie nadzoru immunologicznego oraz predyspozycje do ewolucji klonalnej. Rozwój białaczki u ludzi starszych może być zatem, przynajmniej częściowo, mediowany przez aktywację inflamasomu Nlrp3.

W pracy nr 9 (*Purinergic Signalling* 2020) skupiono się na roli sygnału purynergicznego i odporności wrodzonej w retencji krwiotwórczych komórek macierzystych podczas ich uwalniania z niszy szpikowej do krwi obwodowej, co zobrazowano podczas farmakologicznej mobilizacji, a także w procesie wszczepienia i zasiedlenia przez te komórki niszy szpikowej po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych. Jak wykazano odporność wrodzona w sposób istotny pośredniczy w procesach retencji krwiotwórczych komórek macierzystych, angażując m. in. ważne niepeptydowe mediatory, w tym bioaktywne fosfosfingolipidy i pozakomórkowe nukleotydy.

Jako recenzent, nie mam wątpliwości, że cykl publikacyjny Dr Adamiaka stanowi podstawę dalszych badań nad modyfikacją mikrośrodowiska szpiku biorcy w celu udoskonalenia procesu wszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych. Na podstawie tych obserwacji inflamasom Nlrp3 może stać się celem interwencji terapeutycznych w celu poprawy wyników klinicznych przeszczepień komórek hematopoetycznych. Z kolei, wyjaśnienie mechanizmów retencji krwiotwórczych komórek macierzystych pozwoli w przyszłości na opracowanie bardziej wydajnych protokołów mobilizacji komórek macierzystych w celu zebrania wymaganej liczby komórek do przeszczepienia i przyspieszenia odnowy hematopoezy u pacjentów po transplantacji. Badania Dr Adamiaka mają wielką wartość dla nauk podstawowych, ale mogą także stanowić bazę dla poprawy wyników zarówno autologicznych, jak i allogenicznych transplantacji komórek krwiotwórczych.

Z obowiązku recenzenta, chciałbym zwrócić jedynie uwagę, że w języku polskim *polycytomia vera* to czerwienica prawdziwa, a *trombocytemia* to nadpłytkowość, ale ta uwaga nie umniejsza w niczym mojej doskonałej oceny sumarycznego dorobku habilitanta i jego osiągnięcia naukowego.

Podsumowując uważam, że całokształt dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. zdr. Mateusza Adamiaka oraz olbrzymia wartość naukowa i kliniczna publikacji zawartych w jednotematycznym cyklu pt. **„Rola indukowanego farmakologicznie i przygotowaniem mieloablacyjnym „sterylnego zapalenia” szpiku kostnego w procesach mobilizacji oraz zasiedlania niszy szpikowych przez krwiotwórcze komórki macierzyste (KKM).”** spełniają przyjęte ustawowo (art. 219 ust.1 pkt 2) wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Dlatego też z pełnym przekonaniem mam zaszczyt i przyjemność wnioskować do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n. zdr. Mateusza Adamiaka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Wrocław, 10.05.2021

Prof. dr hab. Krzysztof Kałwak



