

OCENA

***dorobku naukowego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej
w przewodzie habilitacyjnym na stopień doktora habilitowanego
Pani dr n. med. Doroty Lemancewicz***

Pani dr med. Dorota Lemancewicz jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku. Dyplom lekarza otrzymała w roku 1993 i rozpoczęła pracę jako asystent w Zakładzie Anatomii Prawidłowej Człowieka Akademii Medycznej, obecnie Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, a od 2004r na stanowisku - adiunkta. Równolegle od 1994 r do chwili obecnej Pani dr Lemancewicz pracuje w Klinice Hematologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. W trakcie swojej pracy klinicysty uzyskała w 2000 r. tytuł specjalisty chorób wewnętrznych (egzamin zdany z wyróżnieniem), a w 2006r w dziedzinie: hematologia. W roku 2001 uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, na podstawie rozprawy doktorskiej p.t. „Układ megakariocytarny jako element mikrośrodowiska hematopoetycznego szpiku kostnego w wybranych chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego i układu chłonnego” której promotorem był prof. dr hab. n. med. Janusz Dziecioł .

Ocena dorobku naukowego

Zainteresowania naukowe dr med. Lemancewicz koncentrują się głównie wokół zagadnień związanych z badaniem biologii chorób rozrostowych hematopoezy i zawierają się w następujących grupach tematycznych:

1. Mikrośrodowisko hematopoetyczne w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego.
2. Badanie wpływu wybranych czynników na komórki nowotworowe w hodowlach komórkowych.
3. Badanie wybranych czynników biologicznych w różnych nowotworach.

Od początku pracy zawodowej dr med. Lemancewicz prowadziła badania w pracowni histopatologicznej i immunohistochemicznej Zakładu Anatomii Prawidłowej Człowieka, których wiodącym tematem były zmiany zachodzące w mikrośrodkowisku hematopoetycznym szpiku kostnego pod wpływem zastosowanego leczenia u pacjentów z ziarnicą, chłoniakami nieziarniczymi oraz szpiczakiem plazmocytowym i przewlekłą białaczką limfatyczną, realizowane w ramach 5 prowadzonych przez Habilitantkę w latach 2002-2006 uczelnianych programów statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Badania dr med. Lemancewicz dotyczyły wpływu analogów puryn na szpik kostny w trakcie terapii pacjentów z CLL, w których wykazała nie tylko zmniejszenie odsetka komórek nowotworowych, ale jednocześnie zanik tkanki krwiotwórczej i/lub zahamowanie dojrzewania komórek poszczególnych linii rozwojowych, co wpływało na przedłużającą się pancytopenię. W dalszych badaniach Habilitantka oceniała na limfocytach B ekspresję niezwykle istotnych w procesie proliferacji oraz apoptozy komórek nowotworowych receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2. W trepanobiopsatach pacjentów z CLL leczonych analogami puryn wykazała niższą ekspresję receptorów CB1 niż ekspresję receptorów CB2, a te wyniki mogą być podstawą do prowadzenia dalszych interesujących badań nad ich wykorzystaniem w ocenie i leczeniu choroby resztkowej. Podobne znaczenie wydają się mieć przeprowadzone w tej grupie chorych przez dr Lemancewicz analizy histopatologiczne i immunohistochemiczne ekspresji białek Bcl-2, Bcl-x oraz Bax w komórkach nowotworowych szpiku kostnego.

Ważnym obiektem zainteresowań naukowych dr Doroty Lemancewicz były w badania dotyczące wpływu różnych czynników na hodowle komórek ludzkiego raka sutka (MCF-7), endometrioidalnego raka jajnika – linia CRL-11731 oraz raka endometrialnego (Ishikawa), w których celem było określenie wpływu związków należących do rodziny witaminy A na efekt cytotoksyczny paklitakselu i ekspresję receptorów estrogenowych w hodowli komórek ludzkiego raka sutka linii MCF-7. Wyniki tych badań przeprowadzonych przez Habilitantkę w ramach współpracy naukowej pomiędzy Zakładem Anatomii Prawidłowej Człowieka, a Zakładem Chemii Medycznej i Kliniką Endokrynologii przemawiają za stosowaniem retinoidów w leczeniu pacjentek z obecnością receptorów estrogenowych w utkaniu raka sutka. Habilitantka oceniała także wpływ *in vitro* związków należących do rodziny witaminy A na wzrost i proliferację komórek ludzkiego endometrioidalnego raka jajnika linii CRL-11731 oraz aktywność estradiolu i docetakselu. Wykazał, iż *All-trans* retinol, karotenoidy i

retinoidy indukowały wprowadzenie komórek na drogę apoptozy, a likopen, β -karoten oraz kwas *trans* retinowy wpływały na ekspresję Bcl-2 i p53, także w kombinacji z docetakselem.

Kolejne publikacje to prace dokumentujące wpływ *in vitro* estradiolu i tamoksyfenu na proliferację komórek ludzkiego raka sutka linii MCF-7 oraz ekspresję $\alpha_2\beta_1$ integryn, wpływ brefeldyny A na ekspresję niektórych glikoprotein błonowych: mucyn (MUC1) i integryn oraz wpływ inhibitorów N- i O- glikozylacji na zmiany profilu glikozylacji białek błonowych oraz na właściwości adhezyjne komórek raka sutka oraz raka endometrialnego. Wyniki tych badań wykazały, że tamoksyfen zwiększa hamujący wpływ retinoidów na proliferację i ekspresję $\alpha_2\beta_1$ integryn w hodowli ludzkiego raka sutka linii MCF-7 oraz dostarczyły dowodów świadczących o udziale inhibitorów N- i O- glikozylacji w adhezji komórek nowotworowych. Badania te mają znaczenie w zrozumieniu mechanizmu powstawania przerzutów komórek nowotworowych, jak również potwierdziły możliwość zastosowania tychże inhibitorów w leczeniu chorób nowotworowych.

Innym podjętym przez dr med. Dorotę Lemancewicz wątkiem naukowym była ocena angiogenezy oraz wybranych czynników wpływających na rozwój komórki nowotworowej i jej aktywność proliferacyjną nie tylko w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego, ale także w innych grupach nowotworów. W badaniach tych Habilitantka wykazała, że najwyższy wskaźnik indeksu proliferacyjnego Ki-67 oraz PCNA, a także najwyższą gęstość naczyń posiadały glejaki wielopostaciowe, natomiast najniższą skąpodrzewiaki. Stwierdziła także istotną, dodatnią korelację pomiędzy stopniem unaczynienia guza, a jego stopniem złośliwości. W kolejnych badaniach dr med. Lemancewicz wykazała różnice w aktywności proliferacyjnej mierzonej z użyciem przeciwciał PCNA, Ki-67 i MPM-2 oraz MIB-1 w histopatologicznym materiale pooperacyjnym w łagodnych i złośliwych rozrostach pęcherzykowych i brodawkowatych tarczycy. Stwierdziła również wzrost stopnia unaczynienia współistniejący ze zwiększoną proliferacją komórek pęcherzykowych tarczycy.

Habilitantka podjęła się również oceny stężeń w surowicy krwi pacjentów z rakiem jelita grubego cząsteczek adhezyjnych takich jak międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1; (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), naczyniowa cząsteczka adhezyjna-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) oraz E-selektyna. Wykazała zarówno wzajemne korelacje pomiędzy wszystkimi badanymi molekułami adhezyjnymi, jak i dodatnią korelację tych stężeń ze stadium klinicznego zaawansowania choroby oraz z

zajęciem węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe u chorych przed leczeniem operacyjnym w stosunku do grupy kontrolnej. Wyniki tych badań sugerują, że podwyższone wartości stężeń molekuł adhezyjnych sICAM-1 i sVCAM-1 odzwierciedlają stopień zaawansowania choroby, oraz wskazują na duże prawdopodobieństwo obecności przerzutów komórek nowotworowych, a więc mogą mieć znaczenie jako czynniki predykcyjne w praktyce klinicznej.

Dr med. Dorota Lemancewicz w swoim dorobku naukowym przedstawiła obserwowane podczas pracy zawodowej zarówno w Klinice Hematologii, jak i w Poradni Przyklinicznej ciekawe przypadki obejmujące różnorodne zaburzenia hematologiczne. W jednej z nich dotyczącej pacjentów z hemofilią A wskazała na rolę aktywności kompleksu białka Z oraz inhibitora proteaz zależnego od białka Z (PZ/ZPI kompleks), który może mieć modulujący wpływ na występujące krwawienia w wyniku niedoboru tego czynnika VIII. Badania Habilitantki nad profilem metabolicznym u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową oraz ze szpiczakiem mnogim pozwoliły na wyselekcjonowanie metabolitów charakterystycznych dla obu tych chorób a to jest: kwasy tłuszczowe, acetylokarnityna, sfingolipidy, fosfolipidy, fenylalanylo-fenylalanina i izopren oraz rozróżniających CLL od MM tj. lizofosfatydylocholinę, monoacyloglicerole, kwas aminokapronowy oraz fenilo-acetylo-glutaminę.

Dorobek naukowy dr Doroty Lemancewicz obejmuje łącznie 76 publikacji, w tym 21 prac oryginalnych, 1 praca pogładowa, 1 praca kazuistyczna oraz 53 krajowych i zagranicznych doniesień zjazdowych.

Łączna punktacja dorobku naukowego dr Lemancewicz wg listy MNiSW wynosi 327, sumaryczny wsakźnik Impact Factor IF= 26.586.

Sumaryczna liczba cytowań wg Web of Science: 44, a Indeks Hirscha: 3.

Należy podkreślić, że większość prac z całego dorobku naukowego dr med. Dorota Lemancewicz ukazała się po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, a większość mieszczące się w bazach bibliometrycznych pochodzą z ostatnich lat, co jest dowodem intensywnej pracy naukowej Pani Doktor. W tym znaczeniu dorobek naukowy dr Lemancewicz oceniam wysoko, biorąc pod uwagę nie tylko liczbę, ale także ze względu na poruszanie istotnych

tematów badawczych, mających zastosowanie w optymalizacji terapii i ocenie choroby resztkowej u pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

W ramach działalności dydaktycznej dr med. Dorota Lemancewicz prowadzi wykłady i ćwiczenia z anatomii człowieka dla studentów I roku Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz dla II roku kierunku Analityki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Będąc koordynatorem nauczania na kierunku lekarskim bierze aktywny udział w procesie dydaktycznym wprowadzając do nauki anatomii elementy anatomii zintegrowanej, opartej na wykorzystaniu technik obrazowych takich jak MRI, CT, Rtg, także techniki 3D, opracowując plany nauczania anatomii w ramach zreformowanych studiów pięcioletnich, a także nadzorując prace w zakresie preparatyki narządowej.

Była opiekunem jednej pracy licencjackiej studentki kierunku położnictwa Wydziału Nauk o Zdrowiu, a wielu studentów przygotowywanych przez dr med. Lemancewicz do Ogólnopolskiego Konkursu Wiedzy Anatomicznej „Złota Łopatka” i „Golden Scapula” było jego laureatami. Wyrazem uznania dla jej działalności dydaktycznej były Zespołowe Nagrody Dydaktyczne Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, które Pani Doktor otrzymała trzykrotnie. Była także opiekunem dwóch osób specjalizujących się w zakresie chorób wewnętrznych oraz obecnie – jednej, specjalizującej się w zakresie hematologii.

W wyborach do kolegialnych organów Uczelni dr med. Dorota Lemancewicz została wybrana do Rady Wydziału Lekarskiego UMB kadencji 2004-2008, 2008-2012 oraz 2012-2016 jako przedstawiciel niesamodzielnych pracowników naukowych.

Dr med. Dorota Lemancewicz posiada również znaczny dorobek w zakresie działalności organizacyjnej. Była współorganizatorem XIX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, który odbył się w Białymstoku w 2001r. Uczestniczyła w licznych krajowych Zjazdach PTHiT (Białystok, 2001, Gdańsk, 2003, Katowice-Wisła, 2005, Warszawa, 2007, Wrocław, 2009, Lublin, 2011) i zagranicznych konferencjach naukowych (European Hematology Association, Kopenhaga, 2008, Barcelona, 2010, Sztokholm, 2013 oraz American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Nowy Orlean, 2010,

Atlanta, 2012). Brała udział w sesji plakatowej aktywnie uczestnicząc w dyskusji nad prezentowanymi wynikami badań w doniesieniu zjazdowym "Evaluation of TNF superfamily molecules in multiple myeloma patients: Correlation with biological and clinical features". (18th Congress of the European Hematology Association Szwecja, Sztokholm, 2013).

Brała udział w spotkaniach roboczych Polskiej Grupy Szpiczakowej, PGSz (2010, 2012), Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (Polish Research Lymphoma Group, PRLG, 2008, 2012) oraz Polskiej Grupy Białaczkowej u Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group, PALG, 2004, 2006, 2008, 2012).

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, a także Polskiego Towarzystwa Anatomicznego, będąc od 2008 roku przewodniczącą Oddziału Białostockiego.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Spośród 21 oryginalnych prac - 5 publikacji stanowi rozprawę habilitacyjną "Znaczenie wybranych czynników w rozwoju szpiczaka mnogiego".

Łączny Impact Factor ISI powyższych prac wynosi 7.965, a całkowita punktacja MNiSW - 93.

W biologii szpiczaka mnogiego (multiple myeloma, MM) istotną rolę pełni sieć cytokin, które są produkowane przez monoklonalne komórki plazmatyczne oraz komórki mikrośrodowiska hematopoetycznego szpiku kostnego, do których należą m.in. czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor, bFGF), czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor, HGF), czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) oraz interleukina 6 (interleukin 6, IL-6). Proces nowotworzenia naczyń krwionośnych w podścielisku szpiku kostnego nazywany neoangiogenezą jest istotnym elementem patomechanizmu powstawania i rozwoju zmian w MM oraz odgrywa ważną rolę w progresji choroby. Przyleganie komórek plazmatycznych do komórek podścieliska zwiększa wydzielanie cytokin proangiogennych i prozapalnych. W wyniku proliferacji nowotworowych komórek plazmatycznych dochodzi do zaburzeń równowagi między czynnikami pro- i antyangiogennymi.

Głównym celem przeprowadzonych przez dr med. Dorotę Lemancewicz badań była analiza wybranych czynników wpływających na rozwój komórki plazmatycznej w MM oraz określenie przydatności ich oznaczania w praktyce klinicznej.

Badania ostatnich lat wykazały, że w MM występują podwyższone stężenia IL-17, która może wpływać na komórki plazmatyczne poprzez działanie proangiogenne oraz poprzez pobudzenie osteoklastów prowadzące do destrukcji tkanki kostnej.

W przeprowadzonych badaniach dr med. Lemancewicz oceniła stężenie w surowicach chorych z MM nie tylko IL-17A, ale także po raz pierwszy w tego typu badaniach, stężenie IL-17E. Rola tej interleukiny polega na hamowaniu proliferacji ludzkich komórek progenitorowych szpiku kostnego linii granulocytowo-makrofagowej zmniejszając liczbę dojrzałych leukocytów, a także na indukowaniu wydzielania cytokin i zwiększaniu liczebności komórek B. Wyniki tych badań wykazały, że u chorych z MM stężenia IL-17A oraz IL-17E w surowicy są znacznie podwyższone i są one zależne od stopnia zaawansowania choroby. Stwierdziła także, iż związek między wysokimi stężeniami IL-17A a zwiększonym odsetkiem komórek plazmatycznych w trepanobiopsji szpiku może świadczyć o jej wpływie na rozwój i proliferację komórki plazmatycznej. Stwierdziła także ujemną korelację między stężeniami IL-17E, a odsetkiem komórek plazmatycznych obecnych w trepanobiopsji szpiku oraz stężeniami beta-2-mikroglobuliny u pacjentów z MM, a w szczególności z III stopniem zaawansowania choroby, które mogą wskazywać, że IL-17E jest związana z zahamowaniem procesu rozwoju komórki plazmatycznej. Wyniki tych interesujących badań zostały opublikowane w 2012 na łamach Medical Science Monitor.

Badanie ekspresji innych cytokin i ich receptorów stymulujących angiogenezę takich jak VEGF, bFGF, jak również poziomu metaloproteinazy-2 (MMP-2) dr med. Dorota Lemancewicz przeprowadziła u pacjentów z MM przed włączonym leczeniem, jak też po jego zakończeniu, a także w przypadku braku odpowiedzi na leczenie z powodu progresji lub stabilizacji choroby. Oceniła także wpływ cytokin na proces angiogenezy w szpiku poprzez pomiar gęstości naczyń (microvessel density, MVD) w poszczególnych polach mikroskopowych trepanobiopciatów, jak również korelacje z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi takimi jak, poziom β 2mikroglobulin, dehydrogenazy mleczanowej, typ białka monoklonalnego oraz stopień nacieku szpiku przez komórki plazmatyczne. Wykazane istotne różnice w ekspresji wszystkich badanych cytokin i ich receptorów u pacjentów przed włączeniem leczenia oraz po jego zakończeniu pozwoliły stwierdzić, iż wielolekowa, łączona terapia (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, CTD) związana z hamowaniem produkcji

nie tylko cytokin proangiogennych, ale także metaloproteinaz, może być korzystną opcją terapeutyczną działającą poprzez zahamowanie procesu angiogenezy czego wyrazem było obniżenie stopnia unaczynienia szpiku kostnego, wyrażonego MVD, po zakończonym leczeniu w stosunku do MVD przed włączeniem terapii. (Advances in Medical Science, 2013)

Kolejnym potencjalnym czynnikiem odgrywającym rolę w patogenezie MM będącym przedmiotem badań dr med. Doroty Lemancewicz była glikoproteina obecna na szczytowej powierzchni komórek epitelialnych wielu narządów i produkowana przez komórki nabłonkowe - mucyna błonowa MUC-1. Wykazała podwyższone stężenia rozpuszczalnej formy sMUC-1 u 40% pacjentów z MM (z czego pacjenci w III stadium ISS mieli stężenia sMUC-1 najwyższe), oraz zmniejszenie się tego stężenia po zastosowanym leczeniu. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (progression-free-survival, PFS) wykazała w grupie pacjentów z wyjściowym, prawidłowym stężeniem sMUC-1 znamienne statystycznie dłuższy okres wolny od progresji choroby w porównaniu z grupą chorych z podwyższonym stężeniem sMUC-1 (mediana 12 miesięcy versus 8.1 miesięcy, $p=0,03$). Te interesujące wyniki opublikowane w Folia Histochemica et Cytobiologica (2011) wskazują, że sMUC-1 może być oceniana jako niezależny czynnik prognostyczny u chorych z MM. Co więcej, przeciwciała anty MUC-1 mogłyby być potencjalnymi kandydatami do indywidualnie dostosowanej immunoterapii u pacjentów z MM.

Wiele cytokin biorących udział w patogenezie szpiczaka mnogiego takich jak IL-6, interleukina-11, trombopoetyna czy interleukina-1 β , odgrywa również istotną rolę w regulacji procesów megakariocytopoezy i trombopoezy. W MM w wyniku nagromadzenia się monoklonalnych plazmocytołów dochodzi do uwalniania szeregu cytokin wpływających na nieprawidłowy rozwój megakariocytołów prowadzący do powstawania funkcjonalnie uszkodzonych płytek krwi, mających w ziarnistościach α m.in. VEGF, czynnik płytkowy 4, płytkowy czynnik wzrostu), TGF- β , które wraz z innymi cytokinami wydzielanymi przez komórki mikrośrodowiska hematopoetycznego szpiku kostnego są stymulatorami, bądź inhibitorami procesu angiogenezy w szpiku kostnym.

Obecna w błonie wewnątrzcytoplazmatycznej otaczającej ziarnistości α płytek krwi P-selektyna łączy się z obecnym na powierzchni komórki nowotworowej ligandem CD24, powodując adhezję komórek nowotworowych do komórek śródbłonna, a tym samym rozprzestrzenianie się nowotworowych komórek plazmatycznych. Badania ostatnich lat

wskazują, że P-selektyna może być markerem określającym całkowitą odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe.

W tym kontekście celem kolejnych badań dr med. Doroty Lemancewicz było określenie, czy istnieje zależność pomiędzy rozpuszczalną P-selektyną (sP-selectin), a wybranymi cytokinami płytkotwórczymi oraz megakariocytów szpiku kostnego u pacjentów z MM przed oraz po leczeniu antyangiogennym. Dr med. Lemancewicz wykazała w surowicy tych chorych istotny wzrost stężeń TPO, sP-selektyny oraz IL-6, który można tłumaczyć zwiększoną aktywacją płytek krwi, rozrostem nowotworowych komórek plazmatycznych oraz uwalnianiem PDGF z płytek krwi oraz z komórek podścieliska szpiku. Ponadto Autorka wykazała istotne różnice w ekspresji PDGF w trepanobiopsatach pacjentów z MM w różnych stadiach rozwoju choroby. Stwierdziła także znaczące różnice pomiędzy stężeniami sP-selektyny w grupie nowo zdiagnozowanych pacjentów w porównaniu do podgrup pacjentów z różną odpowiedzią na leczenie: częściową, bardzo dobrą częściową, całkowitą lub stabilizacją choroby.

Habilitantka dokonała po raz pierwszy analizy wzajemnych zależności pomiędzy uwalnianymi cytokinami oraz sP-selektyną, a liczbą megakariocytów i tzw. „nagich jąder” u pacjentów z MM. Wyniki tych badań sugerują przejściowe, nieprawidłowe dojrzewanie megakariocytów, związane z zaburzeniami produkcji cytokin wytwarzanych przez mikrośrodowisko hematopoetyczne szpiku kostnego. Autorka wykazała także dodatnie korelacje pomiędzy sP-selektyną a IL-6 oraz TPO a IL-6, a także sP-selektyną a PDGF-AB. Taki silny związek sP-selektyny z PDGF-AB może prowadzić do rozwoju nowej, wielolekowej opcji terapeutycznej opartej na antyangiogennej terapii, a oznaczenia sP-selektyny może być przydatnym markerem oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z MM. (Platelets 2013)

Czynnik aktywujący komórki B (BAFF) oraz ligand indukujący proliferację (APRIL) należą do ligandów rodziny TNF- α , które wpływają na przeżycie niedojrzałych, naiwnych oraz pobudzonych limfocytów B. Zostały one także zidentyfikowane jako główne czynniki przeżycia dla prawidłowych oraz nowotworowych komórek plazmatycznych poprzez bezpośrednią aktywację szlaku sygnalizującego czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B). Inny ligand indukujący apoptozę (TRAIL) działa przeciwnie w stosunku do BAFF i APRIL, ponieważ odgrywa rolę w eliminacji komórek nowotworowych powodując ich apoptozę. W kontekście tych doniesień, Habilitantka podjęła próbę wykazania korelacji pomiędzy stężeniami ligandów BAFF, APRIL oraz TRAIL w surowicy krwi chorych z MM, a innymi

niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak stężenia $\beta 2m$, LDH, poziom kreatyniny, wiek pacjenta, stężenie IL-6, stężenie białka C-reaktywnego oraz zajęcie szpiku przez nacieki plazmacytów, wpływającymi na rokowanie w tej grupie chorych. Autorka wykazała różnice w stężeniach badanych czynników w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie, a także dodatnie korelacje pomiędzy APRIL i LDH oraz $\beta 2m$ oraz BAFF i LDH, oraz pomiędzy APRIL i BAFF, natomiast ujemną korelację pomiędzy TRAIL i poziomem $\beta 2m$. W analizie dotyczącej przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wykazała, iż wyższe stężenia APRIL oraz BAFF, ale nie TRAIL ujawniły krótszy PFS wskazując tym samym na ich znaczenie jako ważnych wskaźników aktywności i określania progresji choroby w MM. Wyniki tych badań zostały opublikowane w 2013 w Leukemia Research.

W podsumowaniu swojej rozprawy habilitacyjnej Habilitantka sformułowała następujące wnioski:

1. Proliferacja bądź zahamowanie rozrostu nowotworowej komórki plazmatycznej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim uwarunkowana jest między innymi równowagą pomiędzy stężeniami IL-17A oraz IL-17E.
2. Stężenie sMUC-1 w surowicy krwi może być oceniane jako niezależny czynnik prognostyczny u chorych ze szpiczakiem mnogim.
3. Zahamowanie procesu neoangiogenezy u pacjentów ze szpiczakiem mnogim związane jest nie tylko z hamowaniem wytwarzania cytokin proangiogennych, ale także metaloproteinazy-2. Wielolekowa, łączona terapia związana z zahamowaniem wytwarzania tych czynników może być korzystną opcją terapeutyczną u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
4. sP-selektyna określana w osoczu krwi może być przydatnym markerem oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
5. Wyższe stężenia APRIL oraz BAFF, ale nie TRAIL w surowicy krwi chorych ze szpiczakiem mnogim warunkują krótszy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, wskazując tym samym na znaczenie tych ligandów jako ważnych wskaźników prognostycznych oraz możliwościach ich wykorzystania w badaniach nad nowymi lekami w terapii szpiczaka mnogiego.

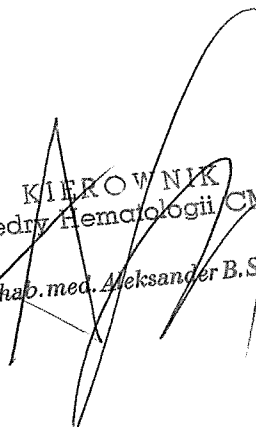
Podsumowując moją ocenę pracy habilitacyjnej pragnę stwierdzić, iż zagadnienia w niej poruszane są istotne poznawczo i mogą uzupełnić stan wiedzy w dziedzinie biologii szpiczaka mnogiego, a wyniki uzyskane przez dr med. Dorotę Lemancewicz mogą być inspiracją do dalszych badań oraz niosą ze sobą możliwość ich praktycznego wykorzystania w terapii chorób rozrostowych krwi.

Należy podkreślić, że Habilitantka w sposób krytyczny odnosi się do uzyskanych wyników zdając sobie sprawę, że zaobserwowane zjawiska mogą z jednej strony wiązać się z rozrostem patologicznych komórek plazmatycznych, lub też mogą być epifenomenami związanymi z reakcją organizmu na proces nowotworowy. Ocena czynników prognostycznych w każdej chorobie nowotworowej, w tym również u chorych ze szpiczakiem mnogim, ma duże znaczenie nie tylko w ocenie pierwotnych zaburzeń cytogenetycznych doprowadzających do choroby, ale również może odzwierciedlać zaawansowanie procesu nowotworowego, a tym samym wpływać na skuteczność terapii, okres remisji bez wznowy choroby, jak i na całkowite przeżycie. Autorka zdając sobie sprawę z heterogenności tej choroby, wyrażającej się różnym jej obrazem, inną odpowiedzią na leczenie i częstością nawrotów, podjęła trud wnikliwych badań w grupie chorych ze szpiczakiem mnogim poszukując drogi optymalnego leczenia. Na uznanie zasługuje nowatorskie i wielopłaszczyznowe podejście Autorki, która realizując swoje cele naukowe wykorzystwała nowoczesne techniki badawcze.

Taka indywidualizacja podejścia terapeutycznego w sensie intensywności i czasu leczenia adaptowana do czynników ryzyka – staje się we współczesnej onkologii standardem terapeutycznym. Opublikowane prace stanowiące rozprawę habilitacyjną są dowodem, iż dr med. Dorota Lemancewicz będąc doświadczonym lekarzem klinicystą, na co dzień zajmując się pacjentami z chorobami rozrostowymi krwi, podejmuje działania terapeutyczne biorąc pod uwagę omawiane czynniki, co jest zgodne, tak ze zróżnicowaniem procesu chorobowego jak i z indywidualną odpowiedzią na stosowane leczenie.

Pani dr med. Dorota Lemancewicz należy do doświadczonych i wybijających się naukowców we współczesnym świecie hematologii. Jest znana z aktywnego udziału tak w krajowych, jak i zagranicznych kongresach naukowych, co w moim głębokim przekonaniu dobrze rokuje dalszy jej rozwój naukowy i zawodowy.

Moją wysoka ocena pracy habilitacyjnej Pani dr med. Doroty Lemancewicz oraz jej dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego pozwala mi stwierdzić, że Kandydatka w pełni spełnia warunki wymagane do uzyskania awansu naukowego w świetle obowiązującej ustawy o stopniach i tytułach naukowych i z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani Doktor do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.


KIEROWNIK
Katedry Hematologii CMUJ
Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki