



RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. **Doroty Lemancewicz z Zakładu Anatomii
Prawidłowej Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Dr n. med. Dorota Lemancewicz ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku w roku 1993. W tym samym roku została zatrudniona w Zakładzie Anatomii Prawidłowej Człowieka Akademii Medycznej w Białymstoku, gdzie pracuje do dnia dzisiejszego, obecnie, od 2004 roku na stanowisku adiunkta. Od roku 1994 jest związana z Kliniką Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w której do roku 1997 była wolontariuszem, w latach 1997-2000 – asystentem, a od roku 2000 – starszym asystentem. Doktor Dorota Lemancewicz uzyskała w roku 1997 pierwszy stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, w roku 2000 - tytuł specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych (zdając egzamin z wyróżnieniem), a w roku 2006 została specjalistą w dziedzinie: hematologia. Swoją pracę naukową dr Dorota Lemancewicz rozpoczęła w Klinice Hematologii uzyskując w roku 2001 stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „Układ megakariocytarny jako element mikrośrodowiska hematopoetycznego szpiku kostnego w wybranych chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego i układu chłonnego”, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku.

Dr Dorota Lemancewicz przedłożyła do oceny jako osiągnięcie w rozumieniu art. 17 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zmianami) cykl prac pt.: „**Znaczenie wybranych czynników w rozwoju szpiczaka mnogiego**” złożony z następujących pozycji:

- 1. Lemancewicz D, Bołkun Ł, Porowska H, Galar M, Semeniuk J, Kłoczko J, Dzieciotł J.** The levels of sMUC-1 in patients with multiple myeloma. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(4):654-658.
- 2. Lemancewicz D, Bołkun Ł, Jabłońska E, Czeczuga-Semeniuk E, Kostur A, Kłoczko J, Dzieciotł J.** The role of Interleukin-17A and Interleukin-17E in multiple myeloma patients. *Med Sci Monit.* 2012; 18(1):BR54–BR59.

3. Bołkun Ł, **Lemancewicz D**, Sobolewski K, Mantur M, Semeniuk J, Kulczyńska A, Kłoczko J, Dzieciot J. The evaluation of angiogenesis and matrix metalloproteinase-2 secretion in bone marrow of multiple myeloma patients before and after the treatment. *Adv in Med Sci* 2013 1;58(1):118-125

4. **Lemancewicz D**, Bołkun Ł, Jabłońska E, Kulczyńska A, Bołkun-Skornicka U, Kłoczko J, Dzieciot J. Evaluation of TNF superfamily molecules in multiple myeloma patients: Correlation with biological and clinical features. *Leuk Res.* 2013 37(9):1089-1093. doi: 10.1016/j.leukres.2013.05.014. Epub 2013 Jun 12

5. **Lemancewicz D**, Bołkun Ł, Mantur M, Semeniuk J, Kłoczko J, Dzieciot J. Bone marrow megakaryocytes, soluble P-selectin and thrombopoietic cytokines in multiple myeloma patients. *Platelets* 2013 Jul 15, Early online:1-7

Wyżej wymienione prace, opublikowane w latach 2011-2013, mają łącznie IF=7,965 i sumaryczną punktację MNiSW=93.

Rozwój komórek plazmatycznych w szpiczaku mnogim jest procesem wieloetapowym, regulowanym przez szereg cytokin, których źródłem są same plazmocyty oraz komórki mikrośrodowiska hematopoetycznego. Bardzo ważnym elementem warunkującym rozwój i progresję tej choroby jest nowotworzenie naczyń krwionośnych oraz interakcje nowotworowych komórek plazmatycznych z komórkami mikrośrodowiska hematopoetycznego w szpiku kostnym. Nowe metody leczenia ukierunkowane zarówno na plazmocyty jak i na komórki mikrośrodowiska hematopoetycznego znacznie poprawiły skuteczność terapii i pozwoliły na przełomowe wydłużenie życia chorych. Nadal jednak choroba ta pozostaje nieuleczalna i jeszcze nie wszystkie patomechanizmy jej powstawania i rozwoju są poznane. Na uznanie zasługuje podjęcie przez habilitantkę badań nad czynnikami mającymi wpływ na powstawanie i progresję szpiczaka mnogiego oraz poszukiwanie markerów oceny stanu zaawansowania choroby i skuteczności leczenia.

Dr Dorota Lemancewicz wykazała, że u chorych na szpiczaka mnogiego w III stadium ISS stężenie rozpuszczalnej formy mucyny błonowej-1 (sMUC-1) jest wyższe w porównaniu do chorych w I stadium ISS oraz że obniża się ono w trakcie leczenia, co jest pierwszym doniesieniem na ten temat. Ponadto habilitantka opisała bardzo ważną i ciekawą obserwację znamienne dłuższego (o ok. 50%) czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów z wyjściowym, prawidłowym stężeniem sMUC-1 w porównaniu do chorych z podwyższonym stężeniem sMUC-1. Habilitantka z dużą intuicją przypuszcza, że stężenie sMUC-1 może być niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych ze szpiczakiem mnogim a przeciwciała anty-MUC-1 mogłyby stać się potencjalnym narzędziem indywidualnie dostosowanej immunoterapii.

Habilitantka po raz pierwszy wykazała, że u wszystkich chorych na szpiczaka mnogiego jest podwyższone stężenie interleukiny 17E. Stężenie to ujemnie koreluje u

chorych z III stopniem zaawansowania choroby z liczbą komórek plazmatycznych stwierdzanych w bioptacie szpiku i stężeniem beta-2-mikroglobuliny. Dr D. Lemancewicz zauważyła też, że wzajemne relacje pomiędzy stężeniem IL-17A oraz IL-17E mogą warunkować proliferację bądź hamowanie rozrostu nowotworowej komórki plazmatycznej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Dużym osiągnięciem dr D. Lemancewicz jest wykazanie u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą oraz słabiej odpowiadających na leczenie znamiennej wyższej ekspresji cytokin stymulujących angiogenezę i ich receptorów jak również znacznie większego uwalniania metaloproteinazy-2. Ponadto habilitantka wykryła, że wyżej opisane zmiany korelują ze stopniem unaczynienia szpiku, co przemawia za tym, że skojarzone leczenie hamujące produkcję cytokin proangiogennych i metaloproteinaz może być skutecznym leczeniem hamującym proces angiogenezy w szpiczaku mnogim.

U chorych z bardziej zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego dr D. Lemancewicz zaobserwowała wyższe stężenia ligandów rodziny TNF- α wpływających na przeżycie niedojrzałych oraz pobudzonych limfocytów B (BAFF, APRIL) i ligandu stymulującego apoptozę – TRAIL. Bardzo interesującym jest wykazanie przez habilitantkę, że uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji po leczeniu związane było ze spadkiem stężenia BAFF i APRIL. U chorych z brakiem remisji, natomiast stężenie BAFF i APRIL było wyższe a TRAIL obniżone. Ważnym osiągnięciem habilitantki jest wykazanie związku wysokiego stężenia APRIL i BAFF u chorych na szpiczaka mnogiego ze statystycznie krótszym okresem wolnym od progresji choroby. Habilitantka słusznie wskazuje na znaczenie APRIL i BAFF jako ważnych wskaźników progresji choroby w szpiczaku mnogim.

U nowo zdiagnozowanych chorych habilitantka wykazała znamienne wzrost stężeń TPO, sP-selektyny oraz IL-6 w stosunku do osób zdrowych. Jednocześnie w trepanobiopsatach ekspresja PDGF była wyższa u chorych w III stadium w porównaniu do chorych w stadium I wg ISS i znacząco się obniżała po leczeniu, podobnie jak sP-selektyna, oraz IL-6. Dr Dorota Lemancewicz po raz pierwszy poddała analizie zależności pomiędzy uwalnianymi cytokinami, sP-selektyną, i liczbą megakariocytów oraz tzw. „nagich jąder” u chorych na szpiczaka mnogiego. Habilitantka zaobserwowała dodatnią korelację stężenia trombopoetyny z ilością megakariocytów i „nagich jąder” oraz także dodatnie korelacje pomiędzy sP-selektyną, a IL-6 oraz TPO, a IL-6, a także sP-selektyną, a PDGF-AB. Dr D. Lemancewicz trafnie wnioskuje, że sP-selektyna może służyć jako marker odpowiedzi na leczenie u chorych na szpiczaka mnogiego oraz przypuszcza, że istnieją przesłanki do opracowania nowego sposobu leczenia wykorzystującego działanie antyangiogenne leków.

Uzyskane przez habilitantkę wyniki badań i obserwacje wnoszą nowy, istotny wkład w poznanie czynników wpływających na rozwój komórki plazmatycznej i jej interakcji z mikrośrodowiskiem hematopoetycznym w szpiczaku mnogim oraz mają znaczące implikacje

kliniczne. Uzasadniają przydatność ich oznaczania w praktyce klinicznej w celu dokładniejszej oceny stanu zaawansowania choroby i oszacowania prognozy, a także wskazują potencjalne cele farmakoterapii.

Załączone oświadczenia współautorów prac z cyklu potwierdzają dominującą rolę habilitantki jako autorki przedłożonego do oceny dzieła.

Ocena dorobku naukowego

Dr Dorota Lemancewicz jest autorem lub współautorem, łącznie z cyklem prac stanowiącym wydzielone osiągnięcie 76 publikacji naukowych: 21 oryginalnych prac twórczych, 1 pracy pogładowej, 1 pracy kazuistycznej oraz 53 komunikatów zjazdowych. Sumaryczny wskaźnik „Impact Factor” prac pełnotekstowych (z wyłączeniem doniesień zjazdowych) wynosi 26,586, a łączna punktacja MNiSW tych prac wynosi 327. Prace habilitantki były cytowane 44 razy. Indeks Hirscha wynosi 3. Za działalność naukową oraz dydaktyczną dr D. Lemancewicz wielokrotnie otrzymywała nagrody rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Habilitantka samodzielnie kierowała pięcioma projektami badawczymi realizowanymi w ramach prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz współrealizowała liczne projekty w Klinice Hematologii oraz w Zakładzie Anatomii Prawidłowej Człowieka UM w Białymstoku.

Dorobek naukowy jest tematycznie związany z chorobą nowotworową i obejmuje różne aspekty onkologii klinicznej i doświadczalnej w tym: badania mikrośrodowiska hematopoetycznego w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego, angiogenezy i cząstek adhezyjnych oraz wpływu wybranych czynników na komórki nowotworowe w hodowlach komórkowych.

Już w swoich badaniach, będących podstawą do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych habilitantka opisała korelację liczby dysplastycznych megakariocytów i „nagich jąder” ze stopniem nasilenia stwardnienia i zwłóknienia szpiku u chorych na rozrostowe choroby układu krwiotwórczego i chłoniaki nieziarnicze. Wykonane i opublikowane przez nią badania wskazują na bardzo dużą przydatność trepanobiopsji w precyzyjnym rozpoznawaniu i ocenie stanu zaawansowania chorób układu krwiotwórczego, co implikuje konieczność częstszego wykonywania tego badania.

W dorobku dr D. Lemancewicz jest nowatorska praca, w której porównane zostały profile metaboliczne chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową i szpiczaka mnogiego. Wskazanie metabolitów wspólnych (acetylokarnityna, sfingolipidy, fosfolipidy, fenyloalanina, izopren) oraz rozróżniających (lizofosfatydylocholina, monoacyloglicerole, kwas aminokapronowy, fenylo-acetylo-glutamina) dla obu jednostek chorobowych jest kolejnym krokiem do jeszcze lepszego zrozumienia patomechanizmu tych chorób.

Bardzo interesującym i mogącym znaleźć zastosowanie w ocenie skuteczności leczenia CLL oraz leczenia choroby resztkowej jest opisana przez habilitantkę obecność receptorów kannabinoidowych CB1 na limfocytach B u chorych na CLL oraz zmiany ich ekspresji po wpływie leczenia analogami puryn. Spadek ekspresji receptorów CB1 korelował z obniżeniem stopnia nacieku u chorych, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie.

Na podobną przydatność w ocenie choroby resztkowej wskazują kolejne badania habilitantki nad ekspresją białek antyapoptotycznych z rodziny Bcl-2 w komórkach nowotworowych w CLL.

Eksperymentalne badania z zastosowaniem hodowli komórek nowotworowych pogłębiają zrozumienie mechanizmu powstawania przerzutów nowotworowych, jak również wskazują na możliwość zastosowania badanych leków i inhibitorów N- i O- glikozylacji w leczeniu chorób nowotworowych.

Przeprowadzone i opublikowane przez dr D. Lemancewicz badania dowodzą, że bardzo umiejętnie łączy ona pracę kliniczną hematologa z pracą naukową w Zakładzie Anatomii Prawidłowej Człowieka a także wykorzystuje wiedzę i doświadczenie zdobywane w pracy w różnych jednostkach naukowych uczelni.

Działalność dydaktyczna

Habilitantka od początku swej pracy jest zaangażowanym dydaktykiem. Obecnie jest adiunktem w Zakładzie Anatomii Prawidłowej Człowieka. Człowieka. Nie tylko prowadzi wykłady i ćwiczenia ale także jest koordynatorem nauczania na kierunku lekarskim. Brała aktywny udział w opracowaniu planów nauczania anatomii w ramach zreformowanych studiów pięcioletnich na Wydziale Lekarskim. Do jej osiągnięć dydaktycznych należy zaliczyć wprowadzenie do nauki elementów anatomii zintegrowanej opartej na wykorzystaniu technik obrazowych (MRI, CT, Rtg, także w technice 3D) oraz znakomite przygotowywanie studentów do Ogólnopolskiego Konkursu Wiedzy Anatomicznej „Złota Łopatka” i „Golden Scapula”, w których wielokrotnie byli laureatami. Habilitantka była opiekunem dwóch osób specjalizujących się w zakresie chorób wewnętrznych.

Działalność organizacyjna

Dr Dorota Lemancewicz uczestniczyła w organizacji XIX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów w Białymstoku w 2001 r. Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Jest także członkiem Polskiego Towarzystwa Anatomicznego, a od 2008 roku przewodniczy Oddziałowi Białostockiemu tego towarzystwa.

Wniosek końcowy

Jestem w pełni przekonany, że osiągnięcie naukowe pt.: „**Znaczenie wybranych czynników w rozwoju szpiczaka mnogiego**”, wnoszące nowe elementy do wiedzy o czynnikach wpływających na rozwój komórki plazmatycznej i jej interakcji z mikrośrodowiskiem hematopoetycznym w szpiczaku mnogim oraz wyżej omówiona aktywność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna predestynują dr n. med. Dorotę Lemancewicz do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Doroty Lemancewicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Białystok, 30.12.2013 r.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon