

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu
Medycznego im. Piastów Śląskich
50-367 Wrocław, wybrzeże L. Pasteura 4
tel.: (71) 784 25 76; fax.: (71) 327 09 63

Wrocław, 28.01.2015

**Ocena rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego
dr n. med. Jarosława Andrzeja Piszcz**

Dr n. med. Jarosław Piszcz jest lekarzem (Wydział Lekarski w Białymstoku - 1998 r) i magistrem farmacji (Wydział Farmaceutyczny w Białymstoku – 1999 r).

Od 1999 r pracuje w Klinice Hematologii Akademii Medycznej (następnie Uniwersytetu Medycznego) w Białymstoku, do 2006 r na etacie asystenta, a potem adiunkta. Od 2007 roku jest zastępcą kierownika Kliniki Hematologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku

Stopień doktora nauk medycznych uzyskał w 2002 r w Akademii Medycznej w Białymstoku na podstawie rozprawy pt: „Doświadczalne wykazanie udziału presynaptycznych receptorów kannabinoidowych CB1 i opioidowych OP4 w regulacji częstości serca” (promotor prof. dr hab. Barbara Malinowska). Posiada specjalizacje w zakresie chorób wewnętrznych (2005) i hematologii (2009). Odbił szkolenie „Zarządzanie Zespołem Pracowników w Służbie Zdrowia” (Białystok 2007). W ramach kształcenia ustawicznego uczestniczył w zajęciach Polskiej Szkoły Hematologii oraz międzynarodowych warsztatach tematycznych z zakresu diagnostyki i leczenia nowotworów hematologicznych: białaczka szpikowa przewlekła (Włochy 2005), szpiczak plazmocytowy (USA 2009), białaczka limfocytowa przewlekła (USA 2011) oraz leczeniem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości w nowotworach (Austria 2010) jak też dotyczących badań nad krwiotwórczymi komórkami macierzystymi (Kraków 2007).

Kandydat należy do specjalistycznych towarzystw naukowych, m. in. Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów i American Society of Hematology (2005 r).

Habilitant uczestniczy w pracach Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczki u Dorosłych oraz w dwu Grupach Badawczych przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów, tj. Polskiej Grupie Badawczej Chłoniaków i Polskiej Grupie Szpiczakowej.

DOROBEK NAUKOWY

Dorobek naukowy dr n. med. Jarosława Piszcz obejmuje łącznie 32 prace oryginalne (5 z nich tworzy cykl habilitacyjny) 6 prac poglądowych oraz 3 prace kazuistyczne.

Łączny współczynnik wpływu (IF) dorobku autora oceniony przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wynosi 61,846 a punktacja Ministerstwa Nauki - 577. Liczba cytowań wg Web of Science Core Collection: 136; indeks Hirscha – 7.

Z analizy danych wynika, że w tym mieści się też 5 prac stanowiących cykl habilitacyjny (Impact Factor ISI = 7,653, punkty Ministerstwa Nauki - 103) oraz punkty kontrybutorskie uzyskane za publikacje z wieloośrodkowych badań klinicznych.

Dr n. med. Jarosław Piszcz jest współautorem 52 doniesień zjazdowych, które były przedstawione na 26 zjazdach międzynarodowych i 26 krajowych.

Kandydat był pierwszym autorem w 5 i drugim autorem w 6 spośród 32 prac oryginalnych oraz jedynym w 1j i drugim w 1 z 6 prac poglądowych a z 3 prac kazuistycznych był pierwszym autorem w jednej a drugim w dwu z nich.

Dr n. med. Jarosław Piszcz, swe badania realizował jako współbadacz w projekcie KBN 2PO5B03126 i 3-52587 oraz jako kierownik tematu w ramach działalności statutowej Kliniki Hematologii Uniwersytetu w Białymstoku (5 projektów) lub wykonawca we współpracy z badaczami z innych Klinik Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (12 projektów). Ponadto jako współbadacz brał udział w

około 20 wielośrodkowych badaniach klinicznych różnych faz (I-III) prowadzonych w macierzystej Klinice.

W okresie studiów obecny habilitant nabył doświadczenia w pracy doświadczalnej uczestnicząc w badaniach prowadzonych w Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej Akademii Medycznej w Białymstoku. Dotyczyły one skutków pobudzania receptorów opioidowych OP4 i kannabinoidowych CB1 na układ sercowo-naczyniowy szczura i stanowiły podstawę jego pracy doktorskiej oraz publikacji 2.1.31, 2.1.32.

Drugą grupę tworzą prace oceniające hemostazę w różnych jednostkach chorobowych: zakrzepicy żył głębokich, ostrych białaczkach, czerwienicy prawdziwej oraz hemofilii. W zakrzepicy żył głębokich potwierdzono, że najbardziej swoiste było zwiększenie aktywacji fragmentu F1 i F2 protrombiny (2.1.29) i potwierdzono przydatność pomiaru stężenia dimeru D w diagnostyce (2.1.29), lecz nie antytrombiny (2.1.30). Interesujące było wykazanie u chorych na ostre białaczki limfoblastyczne i szpikowe (bez M3) zmniejszenia stężenia inhibitorów krzepnięcia (białko C i białko S) i wskazującego na zaburzenie czynności komórek śródbłonka naczyń zwiększenia stężenia rozpuszczalnej postaci trombomoduliny i rozpuszczalnej formy śródbłonkowego receptora białka C (2.1.10). Za najciekawszą w tej grupie uważam pracę nad udziałem w skazie krwotocznej u chorych na hemofilię białka Z, glikoproteiny zależnej od witaminy K, uczestniczącej w degradacji czynnika Xa oraz inhibitora proteazy związanej z białkiem Z (2.1.6 – Tromb Res 2013).

W dorobku naukowym dr n. med. Jarosława Piszczka za ważną uważam grupę poświeconych przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL). Praktycznie istotne jest wskazanie, że u chorych na PBL w trepanobiopsatach szpiku obok rozrostu limfoidalnego zwiększenia liczby włókien retikuliny, a po leczeniu analogami puryn obserwowano wraz ze zmniejszeniem rozrostu limfocytów zmniejszenie liczby redukcja tych włókien, przy różnym stopniu odnowy krwiotworzenia (2.1.26- 2004 r). Z udziałem Kandydata przeprowadzono badania eksperymentalne u chorych na PBL wykazujące możliwość modyfikowania przez CD40L/IL-4 fenotypu białaczkowych limfocytów (2.1.24-2007) a w warunkach hodowli stwierdzono, że komórki dendrytyczne od chorych na PBL mogą aktywować allogeniczne limfocyty T (2.1.25-2007). Ciekawe jest zwrócenie uwagi na potencjalną przydatność

immunohistochemicznej oceny ekspresji białka Bcl-2 w PBL do badania odpowiedzi na leczenie analogami puryn (2.1.22- Folia Histochem Cytobiol – 2008). Z kolei badania białek z nadrodziny czynnika martwicy nowotworu w limfocytach i granulocytach pacjentów z PBL przemawiają za ich udziałem w patomechanizmie tej choroby (2.1.14 – Neoplasma 2011).

Kandydat stale uczestniczy w wieloośrodkowych badaniach klinicznych różnych faz nad oceną skuteczności różnych terapii, głównie w nowotworach hematologicznych m.in. w ostrej białaczce szpikowej (OBS) u starszych chorych: mitoksantron + etopozyd + cytarabina w małych dawkach vs daunorubicyna + cytarabina w małych dawkach (2.1.28 – Acta Haematol 2003), w PBL: fludarabina z cyklofosfamidem w przypadkach opornych lub w nawrocie choroby (2.1.27 – Leuk Lymphoma 2004) czy pionierskie zastosowanie w pierwszej linii leczenia PBL cyklofosfamidu z różnymi analogami puryn kładrybiny vs fludarabiny (2.1.17 – JCO 2010), w szpiczaku plazmocytowym porównanie cyklofosfamidu z talidomidem i deksametazonem (2.1.16 – Leuk Res 2010).

Rozprawę habilitacyjną dr n. med. Jarosława Piszczka stanowi cykl 5 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2007 (1 praca) i 2011-2014 (4 prace), którym został nadany ogólny tytuł: „Poszukiwanie nowych czynników różnicujących, oceniających przebieg i prognostycznych w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego”. W 4 z nich Kandydat jest on pierwszym a w jednej - drugim autorem. Cykl ma sumaryczną wartość IF ISI - 7,653 (103 punkty Ministerstwa Nauki).

W cyklu 5 publikacji poświęconych poszukiwaniu nowych czynników służących do ocenie dynamiki nowotworów hematologicznych 4 prace dotyczą nowotworów limfoproliferacyjnych i 1 ostrej białaczki szpikowej.

W najwcześniejszej pracy cyklu (2007) oceniono znaczenie ekspresji w receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2 na limfocytach B u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL). Autor korzysta z własnego doświadczenia w badaniu receptorów kannabinoidowych zdobytych w pracy eksperymentalnej (rozprawa doktorska – 2002) i opisanych we wcześniejszej publikacji oceniającej ekspresję tych receptorów na białaczkowych limfocytach B w innym kontekście (Piszcz JA i ws. Blood 2004). Wnikliwej ocenie poddano 31 chorych na PBL: 18 uprzednio

nieleczonych i 13 poddanych terapii analogami puryn. Zastosowano nowoczesne badania immunohistochemiczne i cytofluorometryczne, a wyniki są dobrze udokumentowane i zilustrowane. Wykazano, że receptor kannabinoidowy CB2 obecny na licznych komórkach B u wielu chorych na PBL przy rozpoznaniu i mimo leczenia utrzymuje się części z nich, zatem może być miernikiem choroby resztkowej jak i potencjalnym celem ukierunkowanej terapii (Piszcz J i wsp. – Exp Oncol 2007).

W drugiej pracy zbadano na limfocytach B w PBL ekspresję przejściowych receptorów waniloidowych (*transient receptor potential vanilloid subtype 1*, TRPV1) poprzez które endokannabinoidy mogą oddziaływać na apoptozę komórek nowotworowych. Badanie przeprowadzono przy pomocy RT-PCR mRNA receptora TRPV1 uzyskanego z limfocytów B u 22 nieleczonych chorych na PBL i u 13 osób zdrowych. U chorych na PBL stężenie transkryptu TRPV1 na limfocytach B było istotnie mniejsze niż u zdrowych, co może zmieniać działanie endokannabinoidu w PBL (Piszcz J et al. – Acta Haemat Pol 2011).

W trzeciej pracy podjęto zagadnienie oceny hemostatycznego bezpieczeństwa podczas leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Sprawdzone czy białko Z, glikoproteina zależna od witaminy K uczestniczy w zaburzeniach hemostazy związanych z rozwojem choroby i/lub stosowanym leczeniem. Badanie przeprowadzono u 65 pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozowym o różnym stopniu zaawansowania, bez przeszłości zakrzepowej. W leczeniu zastosowano cyklofosfamid, talidomid i deksametazon (CTD) a w profilaktyce przeciwzakrzepowej aspirynę (ASA) lub heparynę drobnocząsteczkową (HDCz). Badanie zostało przeprowadzone przy rozpoznaniu oraz po 3 i 6 miesiącach obserwacji. Wykazano tendencję do zmniejszania stężenia białka Z w przebiegu leczenia CTD. U 8 chorych wystąpiła zakrzepica żył głębokich wystąpiła, u 4 z nich stężenie białka Z było istotnie zmniejszone już przy rozpoznaniu a pozostałych 4 obniżyło się podczas stosowania CTD. Wyniki badań zostały przedstawione w artykule redakcyjnym: Bolkun L, Piszcz J, Oleksiuk J et al. w Thromb Res 2011.

Obiecująca jest czwarta praca z ocenianego cyklu habilitacyjnym, w której do różnicowania dwu nowotworów limfoproliferacyjnych, tj. przewlekłej białaczki limfocytowej (8 chorych) i szpiczaka plazmocytozowego (9 chorych) między sobą oraz z

grupą osobami zdrowymi wykorzystano osiągnięcie metabolomiki, czyli „odciski palców” (fingerprints), które pozostawiają swoiste procesy chemiczne zachodzące w komórkach, a oceniono je przy pomocy ciekłej chromatografii-spektrometrii mas (LC-MS). Wykazano, że w obu badanych nowotworach limfoproliferacyjnych profil acetylokarnityny, niektórych kwasów tłuszczowych oraz lizofosfolipidów w surowicy istotnie różni się od stwierdzanego u zdrowych, natomiast niektóre badane metabolity lipidów występują zarówno w PBL jak w szpiczaku plazmocytowym, a inne tylko w jednej z tych chorób (Pisz J, Lemancewicz D, Dudzik D, Ciborowski D. Electrophoresis 2013). Zmiany metabolizmu lipidów i lipoprotein w przebiegu chorób nowotworowych i ich leczenia od dawna interesują badaczy. W cyklu prac wartościową ocenę fosfolipidów w komórkach i w surowicy przy pomocy fosforowego magnetycznego rezonansu jądrowego w różnych nowotworach hematologicznych (ostre białaczki, szpiczak plazmocytowy, chłoniaki złośliwe) wykonała w Polsce latach 90. Małgorzata Kuliszkiwicz-Janus ze współpracownikami (Anticancer Res 1995, NMR Biomed 1995, Magn Reson Mat Phys Biol 2002)

Piąta praca cyklu zawiera ocenę celowości zastosowania jednego z białek szoku cieplnego (*heat shock proteins*, HSP) jako czynnika prognostycznego u chorych na ostre białaczki szpikowe (Piszcz J i wsp Pol Arch Med. Wewn 2014). Słusznie wybrano do badań białko HSP-70, które jest uznanym czynnikiem złej prognozy w różnych guzach litych, bowiem m.in. zwiększa proliferację komórek nowotworowych. Stężenie antygenu HSP-70 zbadano przy pomocy metody immunoenzymatycznej oraz użyciu technologii z zakresu biologii molekularnej Western blot a obecność przeciwciał przeciw-HSP-70 sprawdzano metodą immunoenzymatyczną. Badania przeprowadzono u 80 chorych na ostrą białaczkę szpikową o pośrednim i wysokim ryzyku oraz u 90 zdrowych osób. Stężenie antygenu HSP70 było większe u chorych na OBS niż u zdrowych, lecz nie między grupami chorych na OBS o różnym stopniu ryzyka. Nie stwierdzono zależności między profilem cytogenetycznym a stężeniem antygenu HSP70. W grupie pacjentów z OBS nie występowała wewnętrzna duplikacja genu *FLT3* (*FLT3-ITD.*), którą stwierdza się u około 30 % chorych na OBS z prawidłowym kariotypem, co uniemożliwiło ocenę potencjalnej relacji z antygenem HSP70. Stężenie przeciwciał przeciw HSP70 było większe u chorych na OBS niż u zdrowych. Chorzy na OBS mający wysokie stężenie przeciwciał przeciw HSP70 mieli dłuższy całkowity czas

przeżycia niż ci, u których przy rozpoznaniu stężenie białka HSP70 było niskie, co na podstawie wyniku analizy multiwariantowej jest sugerowanym czynnikiem predykcyjnym do oceny przeżycia w OBS.

W mojej opinii dwie ostatnie prace są najciekawsze z cyklu habilitacyjnego dr n. med. Jarosława Piszcz wyróżnia wykorzystanie nowoczesnego warsztatu badawczego, a uzyskane wyniki zachęcają do rozszerzenia grupy badanej.

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I ORGANIZACYJNA

Dr n. med. J. Piszcz jest dobrze przygotowany metodycznie do pracy ze studentami: ukończył kurs pedagogiki i dydaktyki I i II stopnia (Białystok 2004).

W ramach kształcenia przeddyplomowego dr n. med. J. Piszcz prowadzi zajęcia z propedeutyki chorób wewnętrznych dla studentów III roku studiów oraz z hematologii dla studentów V roku studiów Wydziału Lekarskiego, także w języku angielskim. Jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Hematologii, którego członkowie byli wyróżniani za prace na studenckich konferencjach naukowych.

W ramach kształcenia podyplomowego dr n. med. J. Piszcz wyklada na kursach podyplomowych adresowanych do lekarzy, farmaceutów i pielęgniarek. Był opiekunem 2 ukończonych prac magisterskich z zakresu pielęgniarstwa na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dr n. med. J. Piszcz jest doceniany przez środowisko naukowe macierzystej uczelni: był członkiem Senatu (2008-2012) a w obecnej kadencji uczestniczy w pracy Komisji do spraw Klinicznych (2012-2016). Udziela się też w samorządzie lekarskim, był Zastępcą Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej Okręgowej Izby Lekarskiej w Białymstoku w latach 2005-2009.

Habilitant jest sprawnym organizatorem: był współzałożycielem Podlaskiej Fundacji Rozwoju Hematologii (jest prezesem od 2004 r) oraz hospicjum domowego w województwie podlaskim (2004 r).

Opiekuje się lekarzami specjalizującymi się z zakresu chorób wewnętrznych: 2 ukończyły specjalizację i 1 jest w trakcie oraz z hematologii: 1 uzyskała specjalizacji i 1 jest w trakcie.

Za swą pracę naukową Kandydat był wyróżniony przez Ministra Zdrowia (Nagroda Zespołowa – 2005 r) i uzyskał sześć nagród Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (trzykrotnie I stopnia: 2001/2002, 2007/2008, 2012/2013 i trzykrotnie II stopnia: 2004/2005, 2005/2006, 2011/2012).

Podsumowując, pozytywnie oceniam wyniki pracy badawczej dr n. med. Jarosława Piszczka przedstawione w cyklu prac stanowiących rozprawę habilitacyjną, dorobek naukowy i pracę dydaktyczno-organizacyjną dlatego też przedkładam Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku mój wniosek o nadanie mu stopnia doktora habilitowanego.

Kandydat spełnia wymagania określone w art. 26 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późniejszymi zmianami).

Recenzent



Prof. zw. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak