

Ocena

**osiągnięcia naukowego wynikającego z art.16 ust. 2 ustawy z dn. 14 marca 2003 r.
o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki
(Dz.U. nr 65, poz. 595 ze zm.) pt. „Rola białek rodziny TNF w patogenezie chorób
rozrostowych układu krwiotwórczego”
oraz dorobku naukowego dr med. Łukasza Bołkuna
adiunkta w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe składa się z pięciu prac oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania (*Impact Factor*, IF) równym 15,366 i punktacji MNiSW wynoszącej 125. Dr med. Łukasz Bołkun jest pierwszym autorem wszystkich publikacji, jego wkład w każdej z prac jest dominujący (60 - 80%), wszystkie badania zostały przez niego zaprojektowane, opracowane pod względem oceny statystycznej i opisanie wyników. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dotyczą ważnych zagadnień z punktu widzenia naukowego, jak i klinicznego. Białka nadrodziny TNF (*Tumor Necrosis Factor*) stanowią od lat przedmiot badań dotyczących ich związku z patogenezą nowotworów, zarówno guzów litych, jak i hematologicznych, jednak wiele kwestii pozostaje nadal niewyjaśnionych, co uzasadnia celowość badań podjętych przez Habilitanta. W swoich badaniach dr Bołkun zajmował się przede wszystkim cząsteczkami BAFF (*B-cell activating factor*), APRIL (*a Proliferation Inducing Ligand*) i TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*). W badaniach dotyczących szpiczaka plazmocytozy (*multiple myeloma*, MM) wykazał nie tylko istotnie większe stężenie ocenianych cytokin BAFF i APRIL u chorych na MM w porównaniu do grupy kontrolnej ale również ich związek z parametrami aktywności choroby (*Annals of Hematology* 2014; 93: 635 – 644). Nowatorskim aspektem pracy jest wykazanie zależności między stężeniem APRIL a stężeniem cytokin stymulujących proces angiogenezy odgrywającymi ważną rolę w patogenezie MM. Dodatkowo, stężenie APRIL korelowało z gęstością naczyń krwionośnych w szpiku (MVD). Autorzy wykazali istotne zmniejszenie

stężenia badanych cytokin po leczeniu schematami zawierającymi talidomid, którego jednym z mechanizmów działania jest hamowanie angiogenezy. Odnotowano przy tym istotne różnice w stężeniu badanych cytokin po leczeniu między chorymi u których obserwowano odpowiedź na leczenie lub jedynie stabilizację choroby. Istotną obserwacją wynikającą z badań opisanych w drugiej publikacji również dotyczącej szpiczaka (*Hematological Oncology* 2015; 33: 199 – 205), jest większe stężenie cząsteczki TRAIL w surowicy krwi chorych na MM, korelujące ze stadium zaawansowania choroby. Stwierdzono przy tym odwrotną korelację między stężeniem TRAIL a stężeniem cytokin pro-angiogennych (VEGF i VEGFR) i syndecanem-1, który stymuluje wzrost komórek szpiczakowych. Po leczeniu nastąpił wzrost stężenia TRAIL przy równoczesnym obniżeniu stężenia VEGF. Uzyskane wyniki sugerują udział badanych cząsteczek w patogenezie MM.

Równie ważne dane dotyczące cząsteczek nadrodziny TNF uzyskano u chorych na ostre białaczki. U chorych na ostrą białaczkę szpikową (*acute myeloid leukemia, AML*) wykazano większe stężenie cząsteczek BAFF i APRIL oraz mniejsze stężenie TRAIL w porównaniu do grupy kontrolnej (*Annals of Hematology* 2015; 94: 35 – 43). Ponadto, większe stężenie BAFF i mniejsze stężenie TRAIL korelowały z krótszym całkowitym czasem przeżycia. U chorych, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie stężenie BAFF i APRIL były niższe a stężenie TRAIL wyższe w porównaniu do chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi. Są to pierwsze opisane z literaturze badania, których wyniki wskazują na związek między cząsteczkami TRAIL, BAFF i APRIL a biologicznymi i klinicznymi cechami AML. W kolejnych badaniach Habilitant wykazał, że ekspresja cząsteczek APRIL i BAFF w białaczkowych blastach odgrywa istotną rolę w regulacji procesu apoptozy, chroniąc blasty przed apoptozą indukowaną przez arabinozyd cytozyny (*Journal of Cancer* 2016; 7: 1979 – 1983).

Podobne wyniki uzyskano u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną - stężenie APRIL i BAFF było wyższe a stężenie TRAIL niższe w porównaniu do grupy kontrolnej (*Leukemia Research* 2015; 39: 290 – 295). Po leczeniu indukcyjnym stężenie APRIL było

niższe

u chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź niż u chorych bez odpowiedzi oraz u chorych, u których uzyskano eradykację minimalnej choroby resztkowej (MRD) w porównaniu do chorych MRD+. Ponadto, wyższe wyjściowo stężenie APRIL korelowało z krótszym czasem przeżycia chorych. Dane te wskazują na istotną rolę APRIL w patogenezie ALL oraz możliwość wykorzystania tej cząsteczki jako czynnika prognostycznego.

Badania Habilitanta opisane w cyklu publikacji mają nowatorski charakter i wysoką wartość naukową - w istotny sposób przyczyniają się do poszerzenia wiedzy na temat roli, jaką cząsteczki BAFF i APRIL i TRAIL mogą odgrywać w patogenezie nowotworów układu krwiotwórczego: szpiczaka plazmocytozy, ostrej białaczki szpikowej i limfoblastycznej, wskazując na możliwość ich wykorzystania jako czynników o znaczeniu rokowniczym i predykcyjnym, a także celów terapeutycznych. Przedstawione osiągnięcie naukowe świadczy o szerokiej wiedzy, umiejętności zaprojektowania i przeprowadzenia badań naukowych oraz wyciągnięcia odpowiednich wniosków, zwraca uwagę konsekwencja w obranej drodze naukowej.

Dorobek naukowy dr med. Łukasza Bołkuna (poza osiągnięciem naukowym) obejmuje 23 pełne publikacje, w tym 21 prac oryginalnych i 2 prace kazuistyczne o łącznym IF - 43,485, punktacji MNiSW - 475. Spośród 21 prac oryginalnych, 18 zostało opublikowanych w czasopiśmie z IF. Habilitant jest pierwszym lub drugim autorem w 12 publikacjach. Indeks Hirscha dr Bołkuna wynosi 4, a liczba cytowań - 42.

Większość prac, których dr Bołkun jest autorem lub współautorem dotyczy nowotworów układu krwiotwórczego. Jednym z najważniejszych tematów badawczych w jego dorobku jest znaczenie wpływu kompleksu białka Z oraz inhibitora proteaz zależnego od białka Z (kompleks ZP/ZPI) na częstość powikłań zakrzepowych i krwotocznych u chorych na nowotwory hematologiczne. W pracach tych wykazano, że niedobór PZ może być czynnikiem zwiększającym ryzyko występowania epizodów zakrzepicy żyłnej (*venous thromboembolism*, VTE) u chorych na szpiczaka i nadpłytkowość samoistną (*essential thrombocytemia*, ET) oraz kofaktorem zwiększonej skłonności do krwawień u chorych na

ostre białaczki w trakcie leczenia indukującego (*Tromb Res* 2011; 128:401-2; *Clin Appl Thromb Hemost* 2015, Mar 17; *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 542-5).

Ważne obserwacje przyniosły również badania dotyczące zaburzeń w układzie odporności u chorych na nowotwory hematologiczne. Spośród prac dotyczących tego zagadnienia, warto zwrócić uwagę na publikację, w której wykazano negatywne znaczenie rokownicze liczby limfocytów T z ekspresją cząsteczki PD-1 U chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, co ma istotne znaczenie w świetle nowych strategii immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1 w nowotworach limfoproliferacyjnych (*Pol Arch Med. Wewn* 1015; 125: 553-9). Interesujące są również wyniki badań, w których wykazano korelację między zmniejszoną liczbą limfocytów T, Treg i obniżonym odsetkiem komórek apoptotycznych a bardziej zaawansowanym stadium klinicznym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*Blood Cells Mol Dis* 2016; 59:92-6). Ponadto zmniejszony odsetek Treg i komórek apoptotycznych korelował z brakiem odpowiedzi na leczenie immunochemioterapią R-CHOP. W badaniach dotyczących ostrej białaczki szpikowej stwierdzono, że wysoka ekspresja antygenu CD25 na limfocytach T CD4+ koreluje z krótszym czasem przeżycia chorych na AML (*Pharmacol Rep* 2016; 68: 12 – 9). U chorych na szpiczaka wykazano wyższe stężenie IL-17A i IL-17E w porównaniu do osób zdrowych, które zwiększa się wraz ze stadium zaawansowania choroby, co może sugerować ich udział w procesach progresji szpiczaka (*Med. Sci Monit* 2012; 18: 54-59). Poszukiwaniu czynników wpływających na progresję szpiczaka poświęcone były również inne badania, w których uczestniczył dr Bołkun. Za najistotniejsze uważam wykazanie podwyższonego stężenia proteasomu 20S i aktywności chymotrypsynopodobnej u chorych na MM korelującej ze stadium zaawansowania choroby i czynnikami złego rokowania oraz krótszym czasem do progresji choroby (*Leuk Res* 2014; 38: 295-30). Za działalność naukową dr Bołkun uzyskał kilkakrotnie nagrodę Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Warto również podkreślić jego aktywny udział w realizacji projektów prowadzonych przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Polską Grupę Badawczą Chłoniaków (PLRG) oraz Polską Grupę Szpiczakową

(PGSz).

Dorobek naukowy dr Bołkuna jest ma istotną wartość poznawczą, większość prac została opublikowana w czasopismach z IF, wnoszą one wiele nowych informacji na temat biologii nowotworów układu krwiotwórczego.

Dr med. Łukasz Bołkun od początku swojej pracy zawodowej, od 2006r. jest związany z Kliniką Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie początkowo był zatrudniony na stanowisku asystenta, a od marca 2015 na stanowisku adiunkta, jest specjalistą chorób wewnętrznych i hematologii. Działalność dydaktyczna obejmuje prowadzenie seminariów, ćwiczeń i fakultetów z zakresu hematologii dla studentów Wydziału Lekarskiego

i Anglojęzycznego, opiekę nad Studenckim Kołem Naukowym oraz funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich. Dr Bołkun jest autorem i współautorem 10 rozdziałów w podręcznikach medycznych.

Podsumowując – przedstawiony dorobek naukowy, osiągnięcie naukowe składające się z pięciu wartościowych publikacji oraz przebieg kariery zawodowej dr med. Łukasza Bołkuna oceniam wysoko. Dr med. Łukasz Bołkun posiada pełne kwalifikacje do prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej i spełnia wszystkie warunki stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, w związku z czym z pełnym przekonaniem zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

o dopuszczenie dr med. Łukasza Bołkuna do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

duka

16.01.2017

Kierownik
Zakładu Pracowni Transplantologii i
Uniwersytetu Medycznego w Lubli
Dr hab. med. Iwona F...