

# Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Łukasza Bołkuna

---

## I. Dane biograficzne i osiągnięcia zawodowe

Dr Łukasz Bołkun uzyskał dyplom ukończenia Akademii Medycznej w Białymstoku w 2006r. W 2013r uzyskał specjalizację lekarską z chorób wewnętrznych. Obecnie jest w trakcie specjalizacji z hematologii. W 2012r uzyskał stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena białka HSP70 i jego przeciwciał we krwi chorych na ostre białaczki”. Promotorem pracy był prof. dr hab. Janusz Kłoczko.

Kariera zawodowa i naukowa dr Łukasza Bołkuna od początku związana jest z hematologią i była realizowana w Klinice Hematologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie pracuje obecnie na stanowisku starszego asystenta, będąc jednocześnie adiunktem Uniwersytetu.

Dr Łukasz Bołkun jest w polskim środowisku hematologicznym rozpoznawany jako wysokiej klasy specjalista z dużą inicjatywą w zakresie działalności naukowej. Aktywnie uczestniczy w konstruowaniu rekomendacji klinicznych i projektów naukowych w ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, a także Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków i Polskiej Grupy Szpiczakowej.

## II. Ocena „osiągnięcia naukowego”

Przedstawionym do oceny „osiągnięciem naukowym” jest cykl 5 publikacji objętych wspólnym tytułem „Rola białek rodziny TNF w patogenezie chorób rozrostowych układu krwiotwórczego.” Wszystkie artykuły zostały opublikowane w latach 2014-2016 w recenzowanych czasopismach naukowych o współczynniku oddziaływania (IF) mieszczącym się w zakresie 2,606 - 3,494. Łączny IF wynosi 15,366, a liczba punktów KBN/MNiSW – 125. Dr Łukasz Bołkun jest pierwszym autorem wszystkich 5 prac, a jego udział w poszczególnych publikacjach został oszacowany na 60%-80%.

Nadrodzina czynnika martwicy nowotworów (TNF) to grupa ponad 13 białek o plejotropowych właściwościach biologicznych. Są one odpowiedzialne m.in. za regulację procesów apoptozy oraz odpowiedzi odpornościowej. Wy wpływają na aktywność i czas przeżycia limfocytów T i B. Białka te odgrywają istotną rolę w patogenezie procesów zapalnych, mają też znaczenie hamowania procesów nowotworowych. Ich rola w odniesieniu do nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego nie została dobrze określona. Dotyczy to zwłaszcza stosunkowo niedawno poznanych białek, takich jak

APRIL, TNFSF13, BAFF i TRAIL. Występują one w formie glikoprotein błonowych lub rozpuszczalnej w osoczu. Wiążą się ze swoistymi receptorami, wpływając na funkcje biologiczne komórek docelowych. Zbadanie ich znaczenia u chorych na szpiczaka plazmocytoowego i białaczki było celem prac podjętych przez dr Łukasza Bołkuna. Cel ten należy uznać za oryginalny i atrakcyjny naukowo, czego wyrazem jest przedstawiony jako osiągnięcie naukowe cykl prac.

Pierwsza z publikacji (Ann Hematol, 2014) dotyczyła chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Dr Łukasz Bołkun wykazał w niej, że stężenie TNF- $\alpha$ , BAFF i APRIL, jak również białek związanych z procesem angiogenezy w osoczu jest wyższe u pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi. Co więcej, ma ono związek ze stopniem zaawansowania choroby. Leczenie systemowe przyczynia się do obniżenia stężenia ww. białek, przy czym efekt ten jest zależny od odpowiedzi na leczenie. Powyższe obserwacje stanowią dowód udziału białek z rodziny TNF w patogenezie szpiczaka plazmocytoowego. Mogą być one rozważane jako markery aktywności choroby oraz potencjalny cel terapeutyczny.

Celem drugiej publikacji (Hematological Oncology, 2015) była ocena stężenia TRAIL u chorych na szpiczaka plazmocytoowego, w korelacji z innymi czynnikami humoralnymi, takimi jak TNF- $\alpha$ , VEGF oraz IL-6. Wykazano w niej znamienne większe stężenie TRAIL u chorych na szpiczaka plazmocytoowego, a także jego związek ze stopniem zaawansowania choroby w momencie rozpoznania oraz odpowiedzią na leczenie. Stężenie TRAIL ujemnie korelowało z ekspresją CD138, markera błonowego komórek szpiczaka.

Kolejna praca (Ann Hematol, 2015) dotyczyła chorych na ostrą białaczkę szpikową. Analizowano w niej stężenia rozpuszczalnych form białek APRIL, BAFF i TRAIL u pacjentów w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wykazano, że stężenia APRIL i BAFF są wyższe w grupie badanej i ulegają normalizacji po uzyskaniu remisji białaczki. W przypadku progresji ich stężenie ulega natomiast dalszemu wzrostowi. Odwrotne zależności obserwowano w odniesieniu do stężeń TRAIL. Co więcej. Wykazano, że wysokie wyjściowe stężenie APRIL i niskie stężenie TRAIL są skojarzone z mniejszym prawdopodobieństwem przeżycia.

Kontynuacją powyższego tematu była następną praca (J Cancer 2016), w której u chorych na ostrą białaczkę szpikową badano ekspresję błonową APRIL i BAFF, a także receptora BCMA na komórkach blastycznych metodą cytometrii przepływowej. Badano też ekspresję genów dla powyższych białek metodą qPCR. Stwierdzono, że wysoka wyjściowa ekspresja APRIL i BAFF, a także brak ekspresji BCMA wiążą się z opornością na leczenie indukujące. W eksperymentach *in vitro* wykazano antyapoptotyczne działanie białek APRIL i BAFF.

Ostatnia z cyklu prac (Leukemia Res, 2015) dotyczyła chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Badano u nich stężenie białek BAFF, APRIL i TRAIL w surowicy. Wykazano, że wysokie wyjściowe stężenie APRIL wiąże się z krótszym czasem przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Co więcej, stężenie APRIL w surowicy wykazuje związek z obecnością minimalnej choroby resztkowej u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję.

Prace będące przedmiotem osiągnięcia cechują się spójnością tematyczną, co za tym idzie mogą być traktowane jako cykl objęty wspólnym mianem dzieła. Ich przedmiot jest istotny zarówno z naukowego jak i klinicznego punktu widzenia. Dostarczają one wiedzy dotyczącej patogenezy, mechanizmów lekooporności i prognozowania u chorych na szpiczaka plazmocytoowego i ostre białaczki. Wszystkie prace cechują się dużą oryginalnością. Podejmowane zagadnienia wcześniej nie były, bądź były skąpo reprezentowane w literaturze. Przedstawione wyniki miały charakter nowatorski.

Zwraca uwagę, że wszystkie prace zostały opublikowane w krótkim czasie tj. w latach 2014-2016, co wskazuje na bardzo duży potencjał twórczy dr Łukasza Bołkuna.

### III. Ocena „istotnej aktywności naukowej”

Zgodnie z analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku dr Łukasz Bołkun jest autorem 28 prac pełnotekstowych, w tym:

- 26 prac oryginalnych (21 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcie naukowe”),
- 2 prac kazuistycznych.

Łączny wskaźnik oddziaływania publikacji („impact factor”) wynosi 58,851 (43,485 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcie naukowe”), a liczba punktów wg MNiSW – 600 (475 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcie naukowe”). W 13 pracach dr Łukasz Bołkun występuje jako pierwszy autor, w 13 – jako drugi autor, a w 4 – jako trzeci autor. Łączny IF prac oryginalnych z pierwszym autorstwem to 32,569.

Dr Łukasz Bołkun jest ponadto autorem 10 rozdziałów w podręcznikach oraz 19 streszczeń zjazdowych. Łączna liczba cytowań wynosi 45, a indeks H = 4.

Działalność naukowa dr Łukasza Bołkuna cechuje się dużą spójnością i jest skoncentrowana na trzech głównych grupach tematycznych. Pierwsza z nich to badania nad rolą kompleksu PZ/ZPI w patogenezie powikłań zakrzepowych u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, a także powikłań krwiotocznych u chorych na hemofilię. Na szczególną uwagę zasługuje praca opublikowana w *Thrombosis Research* w 2011, w której dr Bołkun ze współpracownikami wykazali związek stężenia białka Z ze stadium zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego. Drugi obszar zainteresowań badawczych dr Bołkuna obejmuje znaczenie układu odpornościowego w patogenezie chorób układu krwiotwórczego. Należy tu wyróżnić opublikowaną w *Pharmacological Reports* w 2016 roku pracę dotyczącą znaczenia prognostycznego ekspresji CD25 na limfocytach CD4+ u chorych na ostrą białaczkę szpikową. Wykazano w niej, że wysoka ekspresja CD25 wiąże się z krótszym czasem przeżycia. Trzeci cykl prac dotyczy znaczenia wybranych czynników w rozwoju i progresji szpiczaka plazmocytoowego. Dr Bołkun jest tu pierwszym autorem jednej z siedmiu publikacji (*Adv Med. Sci*, 2013). Wykazano w niej istotne zmiany ekspresji cytokin związanych z angiogenezą, takich jak VEGF i bFGF w szpiku, zachodzące pod wpływem leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego. W przebiegu terapii zmieniała się również gęstość naczyń krwionośnych szpiku.

Całość dorobku naukowego wskazuje na umiejętność samodzielnego kreowania projektów naukowych o dużej wartości poznawczej. Dotyczy to w szczególności badań doświadczalnych, opartych na analizie materiału biologicznego pochodzącego od chorych na nowotwory układu krwiotwórczego. Liczne badania przeprowadzone przez dr Bołkuna przyczyniają się do lepszego poznania patogenezy tych stanów chorobowych oraz bardziej precyzyjnego prognozowania wyników leczenia. W perspektywie kolejnych lat mogą one przyczynić się do modyfikacji obecnych protokołów terapeutycznych oraz opracowania nowych form leczenia.

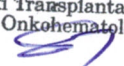
#### IV. Inne aktywności i osiągnięcia

Dr Łukasz Bołkun jest nauczycielem akademickim. Prowadzi zajęcia ze studentami w formie ćwiczeń i seminariów, a także zajęć fakultatywnych z hematologii dla studentów V roku. Jest promotorem pomocniczym jednej zakończonej i jednej będącej w toku pracy doktorskiej. W latach 2014-2015 był opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Hematologii.

Dr Łukasz Bołkun jest aktywnym członkiem Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków oraz Polskiej Grupy Szpiczakowej, w ramach których zajmuje się realizacją projektów badawczych. Brał udział w licznych krajowych i zagranicznych zjazdach naukowych, gdzie prezentował wyniki swoich badań. Jego działalność naukowa była czterokrotnie wyróżniana nagrodami Rektora Uniwersytetu w Białymstoku.

#### V. Wniosek końcowy

Po szczegółowym przeanalizowaniu dorobku naukowego stwierdzam, że prace dr n. med. Łukasza Bołkuna stanowią jego cenny samodzielny dorobek. Reprezentują wysoki poziom naukowy, a uzyskane wyniki badań wnoszą nowe wartości, stanowiące znaczący wkład w rozwój badań nad leczeniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego. Zarówno cykl prac przedstawiony jako „osiągnięcie naukowe” oraz całość dorobku dr n. med. Łukasza Bołkuna spełniają kryteria wymagane w postępowaniu habilitacyjnym. Z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Łukasza Bołkuna do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK  
Kliniki Transplantacji Szpiku  
i Onkohematologii  
  
*prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel*