



Dr hab. n. med. Edyta Paczkowska
Zakład Patologii Ogólnej, Katedra Fizjopatologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
tel. 91 4661546, fax. 91 4661548

Szczecin, 10.05.2021r.

RECENZJA

Dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć w zakresie działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr n. o zdr. Mateusza Adamiaka w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Niniejsza recenzja sporządzona została w związku z decyzją Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 17 lutego 2021 o powołaniu Komisji habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr n. o zdr. Mateusza Adamiaka.

I. Dane osobowe oraz rozwój naukowy i zawodowy

Dr n. o zdr. Mateusz Adamiak ukończył studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Szczecińskiego w Szczecinie. Uzyskał stopień doktora nauk o zdrowiu z wyróżnieniem w 2019 roku na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, II Wydziale Lekarskim z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz Oddziałem Fizjoterapii na podstawie rozprawy: „Rola sfingozyno-1-fosforanu w procesach zasiedlania szpiku kostnego oraz farmakologicznej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych”. Od 2016 roku pracuje na stanowisku asystenta w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej na Wydziale Lekarskim Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego. W latach 2014 – 2016 przebywał na stażu naukowym w Stem Cell Institute, James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville w USA. W 2016 roku zrealizował staż naukowy w Neuroscience Laboratory, Institute of Chemistry, Department of Biochemistry, University of Sao Paulo w Brazylii. Ponadto w latach 2017-2018 odbył staż doktorski w zagranicznym ośrodku naukowym we wspomnianym Stem Cell Institute, James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville w USA.

II. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych

1. Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Rola indukowanego farmakologicznie i przygotowaniem mieloablacyjnym „sterylnego zapalenia” szpiku kostnego w procesach mobilizacji oraz zasiedlania niszy szpikowych przez krwiotwórcze komórki macierzyste (KKM)” składającego się z 9 artykułów naukowych znajdujących się na liście filadelfijskiej.

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe składa się z 9 oryginalnych prac pełnotekstowych, które zostały opublikowane w czasopismach posiadających IF:

1. Lenkiewicz AM, Adamiak M, Thapa A, Bujko K, Pedziwiatr D, Abdel-Latif A, Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. The Nlrp3 Inflammasome Orchestrates Mobilization of Bone Marrow-Residing Stem Cells into Peripheral Blood. Stem Cell Rev Rep. 2019, 15(3), 391-403. IF: 5,316; 100 pkt. MNISW.
2. Adamiak M, Lenkiewicz AM, Cymer M, Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Novel evidence that an alternative complement cascade pathway is involved in optimal mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells in Nlrp3 inflammasome-dependent manner. Leukemia. 2019; 33, 2967-2970. List do redakcji. IF: 8,665.
3. Adamiak M, Bujko K, Brzezniakiewicz-Janus K, Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. The Inhibition of CD39 and CD73 Cell Surface Ectonucleotidases by Small Molecular Inhibitors Enhances the Mobilization of Bone Marrow Residing Stem Cells by Decreasing the Extracellular Level of Adenosine. Stem Cell Rev Rep. 2019; 15(6), 892-899. IF: 5,316; 100 pkt. MNISW.
4. Adamiak M., Ciechanowicz A, Skoda M, Cymer M, Tracz M, Xu B, Ratajczak MZ. Novel Evidence that Purinergic Signaling – Nlrp3 Infammasome Axis Regulates Circadian Rhythm of

Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Circulation in Peripheral Blood. *Stem Cell Rev Rep.* 16(2), 335-343. IF: 5,316; 100 pkt. MNISW.

5. Cymer M, Brzezniakiewicz-Janus K, Bujko K, Thapa A, Ratajczak J, Anusz K, Tracz M, Jackowska-Tracz A, Ratajczak MZ, Adamiak M. Pannexin-1 channel "fuels" by releasing ATP from bone marrow cells a state of sterile inflammation required for optimal mobilization and homing of hematopoietic stem cells. *Purinergic Signal.* Doi.10.1007/s11302-020-09706-1. IF: 3,065; 70 pkt. MNISW.

6. Adamiak M, Cymer M, Anusz K, Tracz M, Ratajczak MZ. A Novel Evidence That Mannan Binding Lectin (MBL) Pathway of Complement Cascade Activation is Involved in Homing and Engraftment of Hematopoietic Stem Progenitor Cells (HSPCs). *Stem Cell Rev Rep.* 2020; Doi.10.1007/s12015-020-09983-8. IF: 5,316; 100 pkt. MNISW.

7. Adamiak M, Abdel-Latif A, Bujko K, Thapa A, Anusz K, Tracz M, Brzezniakiewicz-Janus K, Ratajczak J, Kucia M, Ratajczak MZ. Nlrp3 inflammasome signaling regulates homing and engraftment of hematopoietic stem cells (HSPCs) by enhancing incorporation of CXCR4 into membrane lipid rafts. *Stem Cell Rev Rep.* 2020; 10.1007/s12015-020-10005-w. IF: 5,316; 100 pkt. MNISW.

8. Ratajczak MZ, Bujko K, Cymer M, Thapa A, Adamiak M, Ratajczak J, Abdel-Latif. A, Kucia M. The Nlrp3 inflammasome as a "rising star" in studies of normal and malignant hematopoiesis. *Leukemia.* 2020; 34(6): 1512-1523. IF: 8,665; 200 pkt. MNISW.

9. Ratajczak MZ, Adamiak M, Bujko K, Thapa A, Pensato V, Kucia M, Ratajczak J, Ulrich H. Innate immunity orchestrates the mobilization and homing of hematopoietic stem/progenitor cells by engaging purinergic signaling — an update. *Purinergic Signal.* 2020; doi: 10.1007/s11302-020-09698-y. IF: 3,065; 70 pkt. MNISW.

Cykl prac Habilitanta jest tematycznie związany z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM), która stanowi wsparcie wysokodawkowanej chemioterapii stosowanej w leczeniu schorzeń hematologicznych takich jak nowotwory układu krwiotwórczego czy nabyte bądź wrodzone niewydolności szpiku. Metodą leczenia rozwijającą się nieustannie w kraju oraz na świecie. Liczba wykonywanych zabiegów stale rośnie dzięki optymalizacji metod kondycjonowania oraz leczenia wspomagającego, co skutkuje kwalifikowaniem do zabiegu starszych i bardziej obciążonych współchorobowością pacjentów. Najczęściej stosowanym sposobem pozyskiwania komórek krwiotwórczych do przeszczepienia jest pobieranie ich z krwi obwodowej po uprzedniej mobilizacji ze szpiku

kostnego za pomocą czynnika wzrostu granulocytów stosowanego pojedynczo lub razem z chemioterapią w przypadku przeszczepień autologicznych. Wynika to z większej dogodności zabiegu dla dawcy komórek krwiotwórczych jak również z pewnych klinicznie istotnych właściwości pobranego w ten sposób materiału przeszczepowego.

Liczba pozyskanych w ten sposób komórek krwiotwórczych ma istotne znaczenie dla powodzenia transplantacji, z uwagi na ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z opóźnionej rekonstrukcji hematopoezy czy niezadowalającej funkcji szpiku. Problem z uzyskaniem odpowiedniej ich liczby dotyczy pacjentów poddawanych transplantacjom autologicznym komórek krwiotwórczych, którzy rezerwę szpikową mają istotnie zredukowaną z uwagi na zastosowane wcześniej linie chemioterapii. W tym zakresie optymalizacja procesu mobilizacji poprzez lepsze poznanie mechanizmów regulujących kluczowe procesy w tym obszarze ma niewątpliwie walor naukowy oraz niesie nadzieję na zastosowanie kliniczne w przyszłości.

Szczegółowe cele publikacji obejmują następujące zagadnienia:

- charakterystyka procesu mobilizacji KKM oraz opuszczania przez nie nisze hematopoetycznych w szpiku wraz z oceną udziału czynników zaangażowanych w ten proces
- identyfikacja czynników odpowiedzialnych za retencję KKM w szpiku podczas procesu mobilizacji
- określenie wpływu inflamasomu Nlrp3 na proces mobilizacji KKM, ekspansji, wszczepienia, zasiedlenia niszy hematopoetycznej oraz na proces starzenia się krwiotwórczych komórek macierzystych
- określenie roli inflamasomu Nlrp3 w chorobach hematologicznych takich jak zespół mielodysplastyczny, nowotwory mieloproliferacyjne, białaczki oraz w chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi.

Habilitant wykazał m.in., że w procesie mobilizacji istotną rolę odgrywają nukleotydy zewnątrzkomórkowe (ATP). Zadeklarował, że zablokowanie działania ATP w niszy szpikowej poprzez zahamowanie jego uwalniania lub docelowych dla niego receptorów na powierzchni KKM prowadzi do zmniejszenia efektywności mobilizacji. Zadał pytanie o rolę inflamasomu w tych procesach i wykazał, że jest on elementem łączącym sygnałowanie purynergiczne z aktywacją dopełniacza niezbędną w procesie mobilizacji KKM. Procesy zachodzące w szpiku pod wpływem czynników mobilizujących określono jako „sterylnie zapalenie”.

W procesie mobilizacji KKM alternatywna lektynowa ścieżka aktywacji dopełniacza jest istotna dla powodzenia tego procesu indukowanego przez G-CSF oraz AMD3100 (pleriksfor). Habilitant wykazał w modelu eksperymentalnym, że pozbawienie możliwości aktywacji alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza skutkuje istotnie słabszą mobilizacją KKM. W kolejno zaplanowanych doświadczeniach wykazał hamującą rolę adenozy, metabolitu ATP, na mobilizację KKM. Ponadto zademonstrował, że zahamowanie ektonukleotydaz CD39 i CD73 zwiększa mobilizację KKM.

Wyniki zaprezentowane przez Habilitanta wskazują na to, że inflamasom Nlrp3 odgrywa kluczową rolę w mobilizacji KKM do krwi obwodowej. Zostaje on aktywowany podczas mobilizacji, zarówno w komórkach układu odporności wrodzonej (granulocyty, monocyty i komórki dendrytyczne), jak i w krwiotwórczych komórkach macierzystych w odpowiedzi na G-CSF lub AMD3100. Aktywacja ta zachodzi w sposób parakryny/autokryny w odpowiedzi na różne czynniki w tym alarminy takie jak pozakomórkowy ATP, HMGB1 (białko grupy wysokiej mobilności 1) oraz S100A9 (białko wiążące wapń). Komórki efektorowe wrodzonej odporności, które są aktywowane przez te czynniki, wydzielają więcej alarmin i wzmacniają reakcję zapalną w mikrośrodowisku niszy szpikowej w mechanizmie dodatniego sprzężenia zwrotnego.

Ponadto pozostałe wyniki prac Habilitanta wskazują, że indukowana przez ATP mobilizacja KKM łączy poprzez inflamasom Nlrp3 sygnałowanie purynergiczne z aktywacją kaskady dopełniacza i uwolnieniem składowych dopełniacza C3a i C5a, które powodują pozytywne sprzężenie zwrotne, utrzymując zapalenie o charakterze nieinfekcyjnym w mikrośrodowisku niszy szpikowej. Ponadto inflamasom Nlrp3 może również zostać aktywowany przez kompleks atakujący błonę kompleks C5b — C9 (and. Membrane Attack Complex; MAC) układu dopełniacza. Co ciekawe, cząsteczki DAMP wydzielane przez komórki odporności wrodzonej, w wyniku aktywacji inflamasomu Nlrp3 mogą aktywować układ dopełniacza, a jego aktywne fragmenty (C5a) są kluczowe w procesie uwolnienia KKM z niszy szpikowej do krwi obwodowej. Mechanizmy regulujące proces mobilizacji komórek krwiotwórczych są niewątpliwie bardzo interesujące i pomimo wielu lat badań wciąż nie są do końca dobrze poznane. Brak aktywności mobilizacyjnej komórek macierzystych jest stymulowany przez różne uzupełniające się szlaki. W wyniku badań Habilitanta zidentyfikowane zostały nowe czynniki regulujące pozytywnie lub negatywnie proces mobilizacji KKM z nisz szpikowych.

Pomimo wprowadzenia nowych metod terapii nowotworów transplantacja komórek krwiotwórczych pozostaje skuteczną metodą leczenia chorób hematologicznych jak również w mniejszym stopniu nowotworów litych. Prowadzeniu takich badań przyświeca cel związany ze zmniejszeniem powikłań potransplantacyjnych u pacjentów z chorobami hematoonkologicznymi poddawanych zabiegowi transplantacji szpiku a wynikających z nieoptymalnej liczby przeszczepianych komórek oraz zlikwidowanie problemu niepowodzeń mobilizacji komórek krwiotwórczych przeznaczonych do przeszczepienia.

Wyniki uzyskane przez Habilitanta rzucają nowe światło na zjawisko mobilizacji KKM oraz przynoszą informacje potencjalnie istotne również w zakresie wszczepienia tych komórek w szpiku. Niosą nadzieje na zastosowanie nowych, bardziej efektywnych farmakologicznych sposobów wspomagających te procesy.

Łączny Impact Factor wyżej wymienionych pracy wynosi 44,724; punktacja MNiSW 840.

2. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Dorobek naukowy Habilitanta zgodnie z przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego analizą bibliometryczną obejmuje: 25 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, 17 prac poglądowych, 1 rozdział w podręcznikach międzynarodowych, 8 rozdziałów w podręcznikach krajowych, 17 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych, 14 streszczeń ze zjazdów krajowych, 3 listy do redakcji czasopism. Łączny Impact Factor prac wynosi 165,819, liczba punktów MNiSW – 1921 a wskaźnik Hirscha – 10. Liczba cytowań z bazy Web of Science bez autocytowań: 214; liczba cytowań z bazy Scopus bez autocytowań: 221, Indeks Hirscha – 8.

Kariera zawodowa dr n. o zdr. Mateusza Adamiaka związana jest z dwoma ośrodkami naukowo-badawczymi, realizował swoje prace naukowe w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Stem Cell Institute w James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville w Stanach Zjednoczonych.

Zainteresowania naukowe Habilitanta dotyczą przede wszystkim aspektów związanych ze środowiskiem niszy hematopoetycznej na poziomie mechanizmów komórkowych oraz molekularnych, a dominującym tematem badawczym w dorobku Habilitanta jest problematyka związana z mobilizacją komórek krwiotwórczych, zasiedlaniem przez nie nisz

krwiotwórczych w szpiku kostnym. Podstawę dorobku naukowego stanowi zbiór wskazanych powyżej prac, które stanowią cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

Dr n. o zdr. Mateusz Adamiak zaprezentował w formie ustnej lub plakatu na konferencjach krajowych i międzynarodowych wyniki ponad 30 prac badawczych. Dwie z nich zostały uhonorowane nagrodą Abstract Achievement Award podczas 57. oraz 61. Zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego w Orlando. W roku 2018 został rekomendowany przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej do udziału w 68. edycji spotkania młodych naukowców z całego świata z Laureatami Nagrody Nobla w Lindau (68% Lindau Nobel Laureate Meeting). Ponadto otrzymał w 2018 r. stypendium naukowe Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnego młodego naukowca. Był również dwukrotnie w roku 2018 i 2019 laureatem Indywidualnej nagrody JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego I stopnia za cykl publikacji z zakresu zjawisk dotyczących krwiotwórczych komórek macierzystych oraz Laureatem stypendium START z Fundacji Nauki Polskiej dla wybitnych młodych uczonych.

III. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr n. o zdr. Mateusz Adamiak jest aktywnym nauczycielem akademickim. Działalność dydaktyczna Habilitanta obejmuje prowadzenie zajęć dla studentów w języku polskim i angielskim. Prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotów: epidemiologia, immunologia, mechanizmy i diagnostyka zakażeń bakteryjnych i wirusowych, mikrobiologia, mikrobiologia z wirusologią, techniki mikrobiologiczne oraz opiekuje się grupami doktorantów. Ponadto prowadził wykłady z dziedziny Medycyny Regeneracyjnej, Metodologii Badań Naukowych dla studentów anglojęzycznych. Jako dydaktyk cieszy się dobrym odbiorem ze strony studentów, co zostało potwierdzone wysokimi notami ankietowymi.

W zakresie działalności popularyzującej naukę brał udział w organizacji międzynarodowej konferencji Baltic Stem Cell Meeting. Ponadto Habilitant jest autorem 35 doniesień konferencyjnych na zjazdach krajowych i zagranicznych. Na podkreślenie zasługuje jego praca recenzenta w czasopismach takich jak Leukemia, Stem Cell Review i Reports, Transfusion and Apheresis Science oraz Endokrynologia Polska. Ponadto uwagę zwraca rozległa współpraca naukowa Habilitanta z zagranicznymi ośrodkami w USA, Brazylii oraz Chinach.

Habilitant uczestniczył w realizacji 2 projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki „Znaczenie bioaktywnych lipidów w regulacji procesów mobilizacji i „homingu” komórek macierzystych” (Maestro 2011/02/A/NZ4/00035), "Procesy starzenia a multipotencjalność komórek macierzystych dorosłych tkanek” (Harmonia 201A/14/M/NZ3/00475), jednego finansowanego przez National Institute of Health "Hematopoietic effect of complement protein C5a” (2R01DK074720-06). Kierował realizacją 1 projektu „Ocena wpływu działania kinazy sfingozyny typu 1 oraz 2 na farmakologiczną mobilizację krwiotwórczych komórek macierzystych/progenitorowych” Preludium (2016/23/N/NZA/03345, NCN). A obecnie jako wykonawca uczestniczy w realizacji projektu pt. „Rola sygnałowania purynergicznego w układzie krwiotwórczy” (OPUS, 2018/29/B/NZ4/01470, NCN).

Podsumowanie

Osiągnięcia naukowe dr n o zdr. Mateusza Adamiaka będące cyklem powiązanych tematycznie publikacji naukowych wnoszą wkład w rozwój dziedziny transplantacji komórek krwiotwórczych w zakresie nauk medycznych. Ich wynikiem jest poszerzenie naszej wiedzy na temat zjawisk towarzyszących mobilizacji ze szpiku komórek krwiotwórczych. Wiedza ta może mieć ważne znaczenie oraz niesie nadzieje na zastosowanie nowych, bardziej efektywnych farmakologicznych sposobów wspomagających te procesy. Przedstawione przez Habilitanta wyniki badań oraz wnioski mają walor zarówno teoretyczny jak i poznawczy. Ich zaletą jest potencjał do wykorzystania w praktyce klinicznej.

Reasumując oceny zawarte w powyższej recenzji, stwierdzam, że wyniki badań oraz wnioski z nich płynące dr n. o zdr. Mateusza Adamiaka składające się na osiągnięcie naukowe jak i jego dokonania naukowo-badawcze oraz pozostałe osiągnięcia zawodowe w pełni spełniają warunki określone w rozumieniu ustawy o stopniach naukowych. Zarówno osiągnięcie naukowe jak i pozostałe prace świadczą o Jego rzetelnym zaangażowaniu w pracę naukową i przyczyniają się do poszerzenia naszej wiedzy w zakresie krwiotwórczych komórek macierzystych, mechanizmów odpowiedzialnych oraz modulujących mobilizację komórek krwiotwórczych oraz zasiedlanie szpiku kostnego jak również wielu innych zagadnień z dziedziny biologii komórek szpiku kostnego.

W mojej ocenie dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. o. zdr. Mateusza Adamiaka spełnia kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora

habilitowanego w brzmieniu określonym Ustawą o Stopniach i Tytule Naukowym i Habilitant zasługuje na uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Na podstawie dokonanej oceny osiągnięcia i dorobku naukowego mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr n. o zdr. Mateusza Adamiaka do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

dr hab. n. med. Edyta Paczkowska
hematolog
specjalista chorób wewnętrznych
5055622

