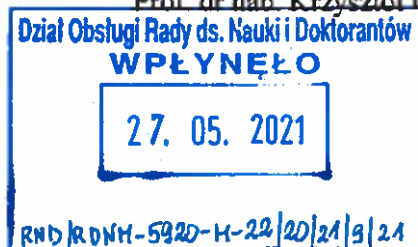


Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:

Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos



Lublin 23.05.2021

OCENA

OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

dr. Mateusza Adamiaka pt. " Rola indukowanego farmakologicznie i przygotowaniem mieloablacyjnym sterylnego zapalenia szpiku kostnego w procesach mobilizacji oraz zasiedlania niszy szpikowych przez krwiotwórcze komórki macierzyste"

Dr nauk o zdrowiu Mateusz Adamiak przedstawił cykl 9 prac stanowiących osiągnięcie naukowe w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. W ocenie bibliometrycznej sumaryczny *impact factor* wynosi 44,724 (liczba punktów MNiSW 840), co jest znacznym osiągnięciem naukowym biorąc pod uwagę, że przedstawiony cykl publikacji przeszedł recenzje międzynarodowych ekspertów i został opublikowany w wiodących czasopismach dyscypliny nauk medycznych. W postępowaniu habilitacyjnym najbardziej istotne są prace, w których Kandydat jest pierwszym lub ostatnim Autorem mając wiodący wkład w powstanie pracy. Pięć z tych prac zostało opublikowanych w czasopiśmie *Stem cell reviews and reports* a jedna praca jako list w *Leukemii*.

Dr Mateusz Adamiak analizował tzw.: aseptyczne zapalenie szpiku związane z procedurami mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych. W odpowiedzi na czynnik wzrostu stymulujący granulopoezę (G-CSF) lub plaryksafor w niszy szpikowej wydzielane są cząsteczki wzorców molekularnych związanych z niebezpieczeństwem (DAMP), które aktywują lektynową ścieżkę aktywacji dopełniacza. Jednym z najlepiej poznanych kompleksów białek inflamasomu jest Nlrp3. W pierwszej pracy doświadczalnej Autorzy wykazali, że aktywacja Nlrp3 odbywa się w sposób zależny od ATP. Aktywacja inflamasomu Nlrp3 prowadzi do uwolnienia interleukiny 1 β i interleukiny 18, a także kilku cząsteczek DAMP, które aktywują szlak lektyny wiążącej mannan. Ponadto, podawanie nigerycyny, aktywatora inflamasomu Nlrp3, indukowało mobilizację u myszy, a odwrotny efekt uzyskiwano po podaniu inhibitora Nlrp3 myszom mobilizowanym przez G-CSF



lub pleryksafor. Badania czynnościowe oraz w modelu zwierzęcym potwierdziły kluczową rolę osi ATP-Nlrp3 w uwalnianiu krwiotwórczych komórek macierzystych do krwi obwodowej.

Kolejnym etapem badań była analiza mobilizacji w modelu mysim z niedoborem czynnika B (FB) (FB-KO), uniemożliwiającym aktywację alternatywnego szlaku kaskady dopełniacza. Badacze stwierdzili, że pomimo wykazania w stanie stacjonarnym prawidłowej liczby komórek różnych subpopulacji krwi obwodowej, w tym komórek progenitorowych u myszy FB-KO, po mobilizacji jest ich znacznie mniej niż u myszy typu dzikiego. Wyniki tych doświadczeń wykazały, że alternatywny szlak aktywacji kaskady dopełniacza bierze udział w mobilizacji hematopoetycznych i niehematopoetycznych komórek macierzystych.

Podczas gdy zewnątrzkomórkowy trifosforan adenozy (ATP) sprzyja mobilizacji, jego metabolit - zewnątrzkomórkowa adenozy (AMP) ma odwrotny skutek. ATP jest przetwarzany w przestrzeni zewnątrzkomórkowej do adenozy przez ektonukleotydazy, w tym CD39 i CD73 mające ekspresję na powierzchni komórki. Dr Mateusz Adamiak wraz ze współautorami kolejnej publikacji analizowali czy hamowanie tych enzymów przez zastosowanie *in vivo* małych inhibitorów molekularnych ARL67156 i AMPCP dla odpowiednio CD39 i CD73, może wzmocnić działanie G-CSF lub pleryksaforu w mobilizacji komórek macierzystych. W eksperymentach w modelu mysim udowodniono, że podawanie inhibitorów CD39 i CD73 ułatwia mobilizację krwiotwórczych komórek macierzystych. Uzyskane wyniki potwierdziły rolę sygnalizacji purynergicznej w transporcie komórek macierzystych. Wyniki tej pracy mogą mieć dodatkowo znaczenie w praktycznym stosowaniu inhibitorów CD39 i CD73 w przypadkach problemów z mobilizacją komórek do procedury przeszczepienia.

W następnej pracy określono, że dobowe zmiany poziomu ATP we krwi obwodowej aktywują inflamasom Nlrp3, który wyzwala dzienne uwalnianie hematopoetycznych komórek macierzystych z mysiego szpiku kostnego. Okołodobowe zmiany ekspresji mRNA dla genów związanych z inflamasomem Nlrp3, w tym Nlrp3, kaspazy 1, IL-1 β , IL-18, gasderminy (GSDMD), HMGB1 i S100A9 potwierdziły hipotezę uwalniania ATP w czasie głębokiego snu, co aktywuje inflamasom prowadząc do uwalniania krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Kolejnym elementem mogącym regulować mobilizację komórek macierzystych może być kanał paneksyna-1 biorący udział w wydzielaniu ATP w celu wyzwolenia zarówno wyjścia ze szpiku do krwi, jak i procesu odwrotnego, czyli ich powrotu do nisz szpikowych po przeszczepieniu. W pracy, w której dr Mateusz Adamiak jest ostatnim i korespondencyjnym autorem wykazano, że zablokowanie kanału paneksyna-1 u myszy biorców przeszczepów prowadził do defektu w zasiedlaniu i wszczepianiu komórek macierzystych. Na tej podstawie uznano, że kanał paneksyna-1 jest źródłem eATP odgrywającym ważną rolę w regulacji migracji komórek macierzystych.

W ramach rozszerzenia wcześniejszych badań wykazano, że szlak wiążący lektynę mannanu (MBL) jest zaangażowany w aktywację układu dopełniacza w szpiku kostnym biorcy przeszczepu, a tym samym odgrywa ważną rolę w zasiedlaniu i wszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych. W modelu zwierzęcym wykazano, że myszy MBL-KO wykazywały znaczące defekty w rekonstytucji krwiotwórczej po przeszczepie krwi. To korelowało ze spadkiem ekspresji czynnika 1 pochodzenia stromalnego (SDF-1) i upośledzoną aktywacją inflamasomu Nlrp3 w napromieniowanym szpiku tych myszy.

W ostatniej pracy w której Kandydat jest pierwszym Autorem, wskazano, że aktywacja inflamasomu Nlrp3 zwiększała autokrynne uwalnianie eATP, co sprzyjało włączaniu receptora CXCR4 do tratw lipidowych błony na czołowej powierzchni migrujących komórek. Z drugiej strony brak ekspresji inflamasomu Nlrp3 w szpiku przygotowanym do przeszczepienia prowadził do zmniejszenia ekspresji SDF-1 i DAMP, które są odpowiedzialne za aktywację kaskady dopełniacza, co z kolei ułatwia wszczepianie komórek macierzystych.

Powyższe prace oryginalne zostały podsumowane w pracach poglądowych wskazujących na kluczową rolę inflamasomu Nlrp3 oraz sterylnego zapalenia w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych i stanowią dobre podsumowanie cyklu prac habilitacyjnych.

Należy podkreślić, że wszystkie prace oryginalne zawierały badania czynnościowe w modelu zwierzęcym i konsekwentnie wzbogaciły wiedzę dotyczącą regulacji procesu uwalniania

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodźki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodźki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

krwiotwórczych komórek macierzystych. Prace są nowatorskie, warsztat naukowy oraz dojrzałość projektowania i przeprowadzania doświadczeń wykraczają znacznie poza kryteria stawiane do habilitacji, charakteryzując dojrzałego i samodzielnego naukowca najwyższego poziomu.

Podsumowując uważam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe w pełni spełnia warunki określone w art. 16 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 późn. zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr. Mateusza Adamiaka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego, a jego dorobek stanowiący cykl prac oceniam bardzo wysoko.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin
Tel. 81 448 66 30, fax: 81 448 66 34

KIEROWNIK
Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos

Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos
Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie