

**Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich**

Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

tel.: 71-784 25 76

Wrocław, 10.08.2021

:

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Mateusza Dziemiańczuka

„Wzrost uwalniania mikrocząstek u pacjentów z wybranymi chorobami rozrostowymi
krwi oraz ich korelacja z markerami układu hemostazy”

Niniejszą recenzję rozprawy doktorskiej mgr Mateusza Dziemiańczuka, zatytułowaną jak wyżej, sporządziłam w wykonaniu uchwały Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 24.06.2021 r.

Doktorant zajął się ważnym i aktualnym, lecz wciąż nie w pełni poznanym i nie zawsze docenianym udziałem mikrocząstek (MP) w hemostazie. Mikrocząstki (ang. *cell membrane microparticles*) są uwalniane z błon komórkowych większości komórek, w tym krwinek i komórek śródbłonna. Zwiększone uwalnianie MP może być wynikiem aktywacji komórek, działania cytokin, chemokin, czynników stresu lub wywołujących apoptozę.

Liczba MP jest zwiększona w wielu stanach chorobowych, są to m.in. zakrzepica żył głębokich, zakrzepowa plamica małopłytkowa, małopłytkowość wywołana przez heparynę, nocna napadowa hemoglobinuria, ostra białaczka promielocytowa, choroby serca i naczyń, cukrzyca, różne infekcje i stany zapalne. Wykazano ich udział m.in. w angiogenezie, w powstawaniu przerzutów

nowotworowych oraz procesie przyjęcia przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych.

Celem Doktoranta było:

- 1) określenie liczby mikrocząstek wywodzących się z komórek krwi oraz komórek śródbłonka u chorych z wybranymi chorobami rozrostowymi przed rozpoczęciem leczenia,
- 2) zbadanie ich relacji z niektórymi markerami hemostazy.

Recenzowana rozprawa doktorska jest opracowaniem zwartym, oprawionym wydrukiem komputerowym zawierającym 55 stron, 8 tabel, 10 rycin oraz piśmiennictwo obejmujące 130 pozycji, które jest zebrane według kolejności cytowani. Publikacje są stosownie wybrane i właściwie cytowane w rozprawie.

Materiał chorych obejmował łącznie 56 chorych, którzy przynależeli do pięciu grup: czerwienica prawdziwa (CP, 12 osób), nadpłytkowość samoistna (NS, 10 osób), czyli nowotwory mieloproliferacyjne łącznie 22 osoby; przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, 17 osób), ostra białaczka mieloblastyczna (OBS, 11 osób) i szpiczak mnogi (MM, 6 osób). Mediana wieku była zbliżona w poszczególnych grupach i wahała się od 61 (CP i OBS) do 67 lat (PBL)

Wszystkie metody badań zostały dokładnie opisane. Liczbę mikrocząstek (MP) pochodzenia erytrocytarnego (ErMP), leukocytarnego (LMP), płytkowego (PMP) i śródbłonkowego (EndMP) mierzono za pomocą metody fluorescencji bezpośredniej z zastosowaniem cytometru przepływowego BD FACSCalibur (Becton Dickinson, USA).

Do identyfikacji mikrocząstek różnego pochodzenia używano odpowiednio dobrane przeciwciała monoklonalne, tj: anti-CD235 (ErMP), anti-CD 45 (LMP), anti-CD42b (PMP) i antiCD144 (EndMP).

Pomocne przy lekturze wyników są dobrze zaplanowane i przejrzyste ryciny i tabele.

Na podstawie przeprowadzonych badań i ich krytycznej oceny mgr Mateusz Dziemiańczuk sformułował 4 w pełni uzasadnione wnioski, w których wskazał, że

komórki nowotworowe uwalniają najwięcej mikrocząstek, które zaburzają proces krzepnięcia i fibrylizy.

Za szczególnie ważne dla praktyki klinicznej uważam ustalenia mgr Mateusza Dziemiańczuka w odniesieniu do chorych na nadpłytkowość samoistną (NS). W tej grupie stwierdzono największą liczbę mikrocząstek pochodzących z płytek krwi i z komórek śródbłonka. Wystąpiła istotna dodatnia korelacja między liczbą płytek krwi i wywodzącymi się z nich mikrocząstkami ($r=0,69$, $p < 0,05$).

W 10. osobowej grupie chorych z NS gotowość zakrzepową zwiększały: obecność mutacji *JAK2* u wszystkich pacjentów, zaburzenia funkcji płytek krwi związane z chorobą oraz zwiększona liczba płytek krwi i obecność licznych PMP posiadających dużą liczbę miejsc wiążących dla osoczowych czynników krzepnięcia (IXa, VIII, Va, IIa), co sprawia, że aktywacja białek krzepnięcia odbywa się na znacznie większej powierzchni, która obejmuje płytki krwi i PMP, a najprawdopodobniej także aktywne komórki śródbłonka posiadające na powierzchni selektynę P i czynnik tkankowy.

Wyniki badań Doktoranta potwierdziły zwiększoną intensywność trombinogenezy u chorych z NS, o czym świadczyło zwiększenie średniego stężenia fragmentów protrombiny F1 + F2 i kompleksów trombina-antytrombina (TAT) w surowicy.

Jednak zaobserwowana w grupie chorych z NS tendencja prozakrzepowa nie była na tyle mocna aby spowodować zmiany w testach przesiewowych hemostazy, i tak czas protrombinowy (PT) nie tylko nie był skrócony, ale wydłużył się, natomiast czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) był prawidłowy.

Nieliczne uwagi redakcyjne przedyskutuję bezpośrednio z Doktorantem.

Walory poznawcze rozprawy doktorskiej zaświadcniają, że mgr Mateusz Dziemiańczuk ma solidną wiedzę w zakresie nowotworowych chorób krwi oraz oceny hemostazy, udowodnił swą dojrzałość naukową, wykazał się umiejętnością korzystania z fachowego piśmiennictwa oraz planowania i realizacji badań w dziedzinie nauk medycznych.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Mateusza Dziemiańczuka pt. „Wzrost uwalniania mikrocząstek u pacjentów z wybranymi chorobami rozrostowymi krwi oraz ich korelacja z markerami układu hemostazy” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza teoretyczną wiedzę Doktoranta w zakresie odpowiedniej dyscypliny naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, zatem spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim, zgodnie z art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz.478).

Mam więc zaszczyt wnioskować do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Mateusza Dziemiańczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maria Podolak-Dawidziak

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

Recenzent

