

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



Dr n. med. Agnieszka Piekarska

AUTOREFERAT

KLINIKA HEMATOLOGII I TRANSPLANTOLOGII
GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Kierownik: Prof. dr hab. Jan Maciej Zaucha

Gdańsk 2021

1. Imię i nazwisko: AGNIESZKA PIEKARSKA

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

6.07.2001: uzyskanie tytułu lekarza, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku (dyplom z wyróżnieniem '*Primus Inter Pares*')

27.11.2008: uzyskanie tytułu doktora nauk medycznych, nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku

Tytuł rozprawy doktorskiej: '*Wpływ rekonstytucji immunologicznej na kształtowanie się odporności przeciwwzakaźnej u chorych po przeszczepieniach allogenicznych komórek macierzystych hematopoezy*' - obrona z wyróżnieniem)

16.04.2009: uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, CEM Łódź

13.11.2013: uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie hematologii, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, CEM Łódź

27.10.2017: uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie transplantologii klinicznej, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, CEM Łódź

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

10.2001-09.2002: staż podyplomowy w SPSK nr1 Akademickie Centrum Kliniczne (ACK) Akademii Medycznej w Gdańsku

01.2003-28.02.2006: doktorant w Klinice Hematologii i Transplantologii, SPSK nr1 ACK Akademii Medycznej w Gdańsku

1.03.2006- 31.12.2009: młodszy asystent w Klinice Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne (UCK), Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

1.01.2010-31.12.2018: adiunkt i starszy asystent w Klinice Hematologii i Transplantologii UCK, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

od 1.01.2019: starszy wykładowca/adiunkt dydaktyczny w Klinice Hematologii i Transplantologii UCK, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Wybrane czynniki wpływające na wyniki transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych”.

Na podstawie cyklu publikacji:

1. Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome.

Piekarska A, Gil L, Prejzner W, Wiśniewski P, Leszczyńska A, Gniot M, Komarnicki M, Hellmann A. Ann Hematol. 2015 Nov;94(11):1891-7. doi: 10.1007/s00277-015-2457-1.

Punktacja Impact Factor: 3.022

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu danych klinicznych, opracowaniu danych, interpretacji analizy statystycznej, opracowaniu wyników, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, odpowiedzi na pytania recenzentów.

2. Colonization with multidrug-resistant bacteria increases the risk of complications and a fatal outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Sadowska-Klasa A*, Piekarska A*, Prejzner W, Bieniaszewska M, Hellmann A. Ann Hematol. 2018 Mar;97(3):509-517. doi: 10.1007/s00277-017-3205-5

* equally contributing authors

Punktacja Impact Factor: 2.85

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy i zbieraniu danych klinicznych, prowadzeniu części pacjentów w klinice i poradni, współpracy przy opracowywaniu danych oraz interpretacji analizy statystycznej i opracowaniu wyników, współtworzeniu manuskryptu, odpowiedzi na pytania recenzentów.

3. Stan odżywienia chorych po transplantacji komórek krwiotwórczych.

Kaźmierczak-Siedlecka K.*, Piekarska A.*, Lubieniecka-Archutowska E., Bicz M., Folwarski M., Makarewicz W., Zaucha JM. Acta Haematol. Pol. 2019 : vol. 50, nr 1, s. 1-9.

* equally contributing authors

Punktacja Impact Factor: ---

Punktacja ministerialna: 20

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na dopracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, współtworzeniu manuskryptu, pomocy w odpowiedzi na pytania recenzentów.

4. Immune Status Against Hepatitis B in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation-Factors Affecting Early and Long-Lasting Maintenance of Protective Anti-HBs Titers.

Piekarska A, Wisniewski P, Lewandowski K, Gil L, Trzonkowski P, Bieniaszewska M, Zaucha JM. Front Immunol. 2020 Nov 24;11:586523. doi: 10.3389/fimmu.2020.586523

Punktacja Impact Factor: 5.085

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu przebiegu badań, zbieraniu materiału biologicznego, prowadzeniu części chorych na oddziale i w poradni transplantacyjnej, wykonaniu wszystkich prac laboratoryjnych poza rutynowymi badaniami laboratoryjnymi, zebraniu i opracowaniu danych, współtworzeniu analizy statystycznej, opracowaniu wyników, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, odpowiedzi na pytania recenzentów.

Łączna ocena osiągnięcia naukowego (cyklu publikacji):

Wskaźnik Impact Factor: **10.957**

Punktacja MNiSW: **215**

Wstępne wyniki powyższych prac prezentowano na zjazdach:

- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)

Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp

Przeszczepienie alogeniczych komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic cell transplantation*; alloHCT) polega, w ogólnym zarysie, na zastąpieniu układu krwiotwórczego pacjenta, układem krwiotwórczym dawcy po podaniu postępowania przygotowującego (kondycjonowania). Terapia ta ma zastosowanie w leczeniu rozrostowych chorób hematologicznych, wrodzonych i nabytych zespołów niewydolności szpiku oraz defektów immunologicznych. Procedura alloHCT obarczona jest ryzykiem powikłań, w tym śmiertelnych, z których we wczesnym okresie potransplantacyjnym dominują powikłania związane z toksycznością kondycjonowania, infekcjami, cytopeniami oraz zależne od śródbłonnków. Po regeneracji szpiku dawcy pojawiają się dodatkowo powikłania immunologiczne, w tym przede wszystkim choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (*graft-versus-host disease*; GVHD). W związku z utrzymującymi się deficytami układu odpornościowego, pacjenci przez wiele lat po alloHCT zagrożeni są infekcjami, których ryzyko zależy od wielu zmiennych, w tym związanych z pacjentem, czasem od procedury transplantacyjnej, nasileniem GVHD oraz ze skutecznością profilaktyki. Dlatego wiele czynników wpływa na finalne powodzenie procedury transplantacyjnej, którego miernikiem są m.in. całkowite przeżycie (*overall survival*; OS), przeżycie wolne od wznowy (*relapse-free survival*; RFS), śmiertelność nie związana ze wznową (*non-relapse mortality*; NRM) oraz przeżycie wolne od wznowy i GVHD (*GVHD-free, relapse free survival*; GRFS). Ciągły rozwój wiedzy w tym obszarze, prowadzący do lepszego zrozumienia roli każdego z wymienionych czynników, może się przekładać na coraz lepsze wyniki transplantacji.

Wraz z rozwojem w zakresie farmakoterapii nowotworów pojawiają się nowe leki, które umożliwiają osiągnięcie remisji choroby zasadniczej, ale z drugiej strony, ze względu na możliwą kumulację toksyczności oraz efekt immunomodulujący, ich wpływ na wyniki transplantacji jest niepewny.

Przełomem w terapii przewlekłej białaczki szpikowej (*chronic myeloid leukemia*; CML) były inhibitory kinazy tyrozynowej (*tyrosine kinase inhibitor*; TKI), których pierwszym przedstawicielem był imatynib. Następnie wprowadzono II generację TKI (TKI2): dazatynib i nilotynib. Leczenie celowane zmieniło całkowicie podejście do terapii pacjentów, gdzie wcześniej standardem postępowania i jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie z choroby była procedura alloHCT. Wysoka skuteczność wobec komórek nowotworowych CML spowodowała zawężenie wskazań do alloHCT do zdefiniowanych sytuacji klinicznych: diagnozy w zaawansowanej fazie CML tj. akceleracji (*acceleration phase*; AcP) lub kryzy blastycznej (*blast crisis*; BC) oraz oporności lub znacznej nietolerancji TKI. Opierając się na profilu stosowanych leków, można było obawiać się skumulowanej toksyczności kardiologicznej, wątrobowej, w tym choroby weno-okluzyjnej (*venoocclusive disease/ sinus obstructive syndrome*; VOD/SOS) wątroby, zaburzeń immunologicznych oraz opóźnionego wszczepienia. Należało brać również pod uwagę możliwość selekcji przez TKI bardziej agresywnych klonów białaczkowych, z dodatkowymi aberracjami, co mogłoby przyczyniać się do większej częstości wznów choroby po transplantacji. Wreszcie niejasnym aspektem był potencjalny wpływ na wyniki transplantacji przeszczepiania pacjentów generalnie starszych oraz w bardziej zaawansowanym stadium CML w porównaniu do wcześniejszej grupy historycznej. Dane dotyczące imatynibu wskazywały na bezpieczeństwo procedury alloHCT przeprowadzonej po tej terapii, jednak nieznanym był wpływ TKI2 i był to jeden z pierwszych czynników poddanych wnikliwej analizie.

Kolejnym bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na wczesną i późną NRM po alloHCT są infekcje. Wynikają one z przedłużonej ciężkiej neutropenii, uszkodzenia barier anatomicznych oraz zaburzeń odporności humoralnej i komórkowej. Zwiększona przepuszczalność przewodu pokarmowego w okresie zapalenia błony śluzowej po kondycjonowaniu, ułatwia bakteriom kolonizującym przewód pokarmowy translokację do krwi i wywoływanie zakażenia ogólnoustrojowego. Odślanianie i prezentowanie antygenów biorcy komórkom immunokompetentnym dawcy sprzyja rozwojowi aloreaktywności. Flora bakteryjna przewodu pokarmowego ma z kolei wpływ na dojrzewanie układu immunologicznego i reguluje odpowiedzi immunologiczne. U pacjentów poddawanych alloHCT z powodu ekspozycji na wysokodawkowaną chemioterapię i szerokospektralną antybiotykoterapię często dochodzi do utraty różnorodności mikrobioty przewodu pokarmowego, czego doskonałym wskaźnikiem jest kolonizacja wieloopornymi bakteriami (*multidrug-resistant bacteria*; MDRB). Szczególnie niekorzystne wydaje się zastosowanie antybiotyków obejmujących swoim spektrum aktywności bakterie beztlenowe, ponieważ nieselektywnie eliminowane są korzystne szczepy *Clostridiales*. Dane dotyczące wpływu kolonizacji MDRB oraz rodzaju antybiotykoterapii na wyniki procedury transplantacyjnej nie były jednoznaczne i temat ten stał się kolejnym przeanalizowanym zagadnieniem.

Innym ważnym problemem dotyczącym chorych poddanych alloHCT jest utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia. W okresie wczesnym po transplantacji, powikłania ze strony przewodu pokarmowego po postępowaniu przygotowawczym (nudności, wymioty, biegunka, zapalenie śluzówek jamy ustnej)

prowadzą do zmniejszonej podaży pokarmu i zaburzeń wchłaniania. Nasileniu niedożywienia sprzyja znacznie zwiększony katabolizm, rozwój GVHD zarówno w formie ostrej (*acute* GVHD; aGVHD), jak i przewlekłej (*chronic* GVHD; cGVHD) oraz infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze. U chorych hospitalizowanych, niedożywienie negatywnie wpływa na jakość ich życia, zwiększa koszty leczenia, wydłuża czas pobytu w szpitalu oraz jest przyczyną przedwczesnych zgonów. Opublikowane analizy wskazują na negatywny wpływ zarówno otyłości, jak i niedożywienia na OS i NRM po alloHCT, przy czym skład i droga prowadzenia żywienia może modyfikować ryzyko rozwoju infekcji i GVHD po alloHCT.

Dysfunkcja układu immunologicznego i związane z tym powikłania infekcyjne stanowią poważny problem po alloHCT, wpływający na chorobowość i NRM. Dodatkowo dochodzi do utraty odporności poszczepiennej. Problem ten rozwiązano tworząc intensywne schematy immunizacji pacjentów transplantacyjnych, którzy jednak znacznie gorzej odpowiadają na szczepienia w porównaniu ze zdrową populacją. Ponadto, są nieliczne dane odnośnie trwałości ochronny poszczepiennej po alloHCT. Zależy to od wielu zmiennych, w tym od immunogenności szczepionki, leczenia immunosupresyjnego oraz cGVHD. W krajach z utrzymującym się ryzykiem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*; HBV) podczas procedur medycznych, immunizacja rekombinowanym antygenem powierzchniowym (rHBsAg) jest szczególnie istotna. Problem rozwoju odporności u biorców alloHCT stał się jeszcze bardziej palący w dobie pandemii COVID-19. Dlatego tak ważna stała się dla mnie identyfikacja klinicznych i immunologicznych czynników determinujących odpowiedź na szczepienie rHBsAg i utrzymywanie się ochronnego miana przeciwciał.

Cele:

W swojej działalności naukowej zajęłam się wybranymi czynnikami, które na różnych etapach procesu transplantacyjnego mogą wpłynąć na jego ostateczny wynik, w tym przede wszystkim na chorobowość i NRM po alloHCT. Cele te zrealizowałam poprzez projekty opublikowane w kolejnych latach, opisane poniżej:

Publikacja 1

W pierwszym projekcie przeprowadziliśmy dwuośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące 28 pacjentów z CML, poddawanych alloHCT po ekspozycji na przynajmniej dwie linie TKI, analizując OS, NRM, toksyczność narządową, GVHD oraz dodatkowo wskaźniki progresji lub wznowy.

Wyniki:

U wszystkich pacjentów za wyjątkiem jednego doszło do wszczepienia z medianą czasu 19 dni. W grupie pacjentów w CP1 oraz CP2/AcP, OS wynosiło odpowiednio 92.9 oraz 85.7%, natomiast 6 pacjentów przeszczepianych w BC-CML zmarło we wczesnym okresie po alloHCT. Osiemnastu pacjentów osiągnęło

głęboką remisję molekularną (MR^{4.5} lub MR^{4.0}), natomiast wskaźnik wznowy dla całej grupy wynosił 29.6% i był najwyższy w BC-CML. Mediana czasu do progresji (*time to progression*; TTP) różniła się znacząco zależnie od fazy CML przed alloHCT ($p=0.046$), najlepszej odpowiedzi osiągniętej po transplantacji ($p=0.009$) oraz rozwoju cGVHD ($p=0.038$).

W badanej grupie NRM wynosiła 7.1, 12.5 oraz 50% dla pacjentów przeszczepianych odpowiednio w CP1, CP2/AcP oraz BC, a związana była z VOD/SOS lub powikłaniami GVHD. Zgon z powodu VOD/SOS wystąpił u 2 (7%) pacjentów w BC, natomiast u 5 (17.9%) obserwowano łagodną lub umiarkowaną postać VOD/SOS, bez istotnego statystycznie wpływu długości trwania terapii TKI2 na NRM. Ostrą postać GVHD zdiagnozowano u 7 z 27 pacjentów (25.9%), a cGVHD u 9 z 21 pacjentów (42.9%).

Publikacja 2

Przeprowadziliśmy analizę retrospektywną wpływu kolonizacji MDRB oraz rodzaju antybiotykoterapii u 120 pacjentów poddanych alloHCT w latach 2012-2014 w Klinice Hematologii i Transplantologii w Gdańsku na wyniki procedury transplantacyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji bakteryjnych, GVHD, OS oraz NRM.

Wyniki:

Kolonizację MDRB stwierdzono u 42.5% pacjentów przyjmowanych na Oddział Transplantacyjny lub w trakcie hospitalizacji. Pomimo profilaktyki przeciwbakteryjnej ciprofloksacyną, 91% pacjentów rozwinęło infekcje udokumentowane mikrobiologicznie, a infekcje wywołane MDRB dotyczyły 32.5% pacjentów. Najczęstszym patogenem MDRB wywołującym infekcje była *K. pneumoniae* wytwarzająca ESBL (*extended-spectrum beta-lactamases*). Wcześniejsza kolonizacja MDRB miała istotny statystycznie wpływ na infekcje wywołane MDRB ($p<0.001$), a w szczególności bakteriemie (16% vs. 6%; $p=0.038$), spośród których również najczęstszym patogenem była *K. pneumoniae* ESBL (69%). Zakażenia występowały głównie w okresie agranulocytozy, ale również u pacjentów z aGVHD ($p=0.014$) i cGVHD ($p=0.002$) oraz chorych >40 roku życia ($p=0.002$). W okresie obserwacji 41% pacjentów zmarło i były to zgony wywołane wznową (13%), infekcjami (10%), powikłaniami GVHD (14%), GVHD i infekcjami (3%). Kolonizacja MDRB miała negatywny wpływ na OS 2 lata po HCT (64% vs. 47%; $p=0.034$) oraz śmiertelność związaną z infekcjami ($p<0.001$).

W badanej grupie obserwowano trend do wyższego wskaźnika aGVHD w grupie skolonizowanej MDRB, natomiast znamienne wyższy był odsetek aGVHD w grupie pacjentów skolonizowanych więcej niż jednym patogenem MDR ($p=0.046$). Metronidazol otrzymało 17 pacjentów po HCT, najczęściej jako terapię zakażenia *C. difficile*. Stosowanie metronidazolu korelowało z wyższym wskaźnikiem aGVHD ($p<0.001$) i niższym OS ($p=0.002$). W analizie wieloczynnikowej, na redukcję OS miały wpływ alloHCT od dawcy niespokrewnionego (HR 2.2; $p=0.01$) oraz terapia metronidazolem (HR 3.0; $p=0.001$), natomiast odwrotny wpływ miał wiek <40 lat (HR 0.3; $p=0.0002$)

Publikacja 3

W mojej pracy klinicznej, prowadzenie optymalnego leczenia żywieniowego uznałam za istotny element opieki potransplantacyjnej, bezpośrednio i wieloaspektowo przekładającym się na wyniki procedury alloHCT. Dużym wyzwaniem jest prawidłowa ocena stanu odżywienia oraz odpowiednie dopasowanie drogi, kaloryczności i składu żywienia.

W pracy pogładowej przygotowanej wspólnie ze specjalistą dietetyki oraz farmaceutami szpitalnymi, przedstawiliśmy przyczyny rozwoju niedożywienia oraz omówiliśmy, na podstawie piśmiennictwa, wpływ zaburzeń odżywienia na wyniki transplantacji. Niedożywienie przekłada się przede wszystkim na niższy OS wynikający z wyższej NRM oraz niższego RFS, natomiast NRM u chorych z otyłością wynika głównie z aGVHD. Podkreśliliśmy znaczenie regularnego monitorowania stanu odżywienia podczas hospitalizacji oraz w opiece potransplantacyjnej, ponieważ ulega ono pogorszeniu wraz z upływem czasu po transplantacji i pojawieniem się GVHD. Opisałiśmy metody oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźnika BMI, skali NRS 2002 oraz SGA, przy czym ta ostatnia jest najbardziej dokładnym narzędziem dzięki uwzględnieniu zmian w przyjmowaniu pokarmu oraz obrzęków. Kompleksowo podsumowaliśmy metody żywienia doustnego, w tym dietę tzw. fortyfikowaną za pomocą doustnych suplementów żywieniowych (*oral nutritional supplements*; ONS), metody żywienia dojelitowego (*enteral nutrition*; EN) oraz pozajelitowego (*parenteral nutrition*; PN). W okresie wczesnym po HCT należy jak najdłużej prowadzić żywienie doustne i, przy braku przeciwwskazań, podjąć próbę EN, ponieważ udowodniono, że wpływa to pozytywnie na integralność bariery jelitowej, różnorodność mikrobioty oraz redukcję zakażeń i aGVHD w porównaniu z PN. Gdy żywienie drogą przewodu pokarmowego jest niemożliwe lub nie pokrywa zapotrzebowania białkowo-kalorycznego, należy rozpocząć PN, stosując metody ograniczające ryzyko „zespołu ponownego odżywienia” (*refeeding syndrome*), które szczegółowo opisałiśmy. W pracy porównaliśmy preparaty wybranych kompletnych ONS oraz stosowane w PN. Opisałiśmy rekomendowaną kaloryczność oraz skład mieszaniny żywieniowej do PN, metody nadzoru nad chorym, w tym zapobiegania hiperglikemii, oraz scharakteryzowaliśmy specyficzne składniki odżywcze o możliwym działaniu protekcyjnym (glutamina) oraz przeciwzapalnym (kwasy omega-3). Na koniec przedstawiliśmy sposoby modyfikacji mikrobioty jelit za pomocą prebiotyków, probiotyków i przeszczepiania mikroflory jelitowej oraz ich możliwy wpływ na infekcje oraz GVHD.

Publikacja 4

Przeprowadziłam prospektywne badanie obejmujące pacjentów z naturalnie nabytą odpornością oraz poddanych zindywidualizowanemu cyklowi szczepień p/HBV po alloHCT, które było częścią wdrożonego w klinice kalendarza szczepień opracowanego na podstawie międzynarodowych wytycznych. Analizą objęłam stan serologiczny przed transplantacją z uwzględnieniem immunizacji dawców, w okresie po alloHCT a przed szczepieniami, oraz długoterminową obserwację po zakończeniu programu szczepień.

Wyniki:

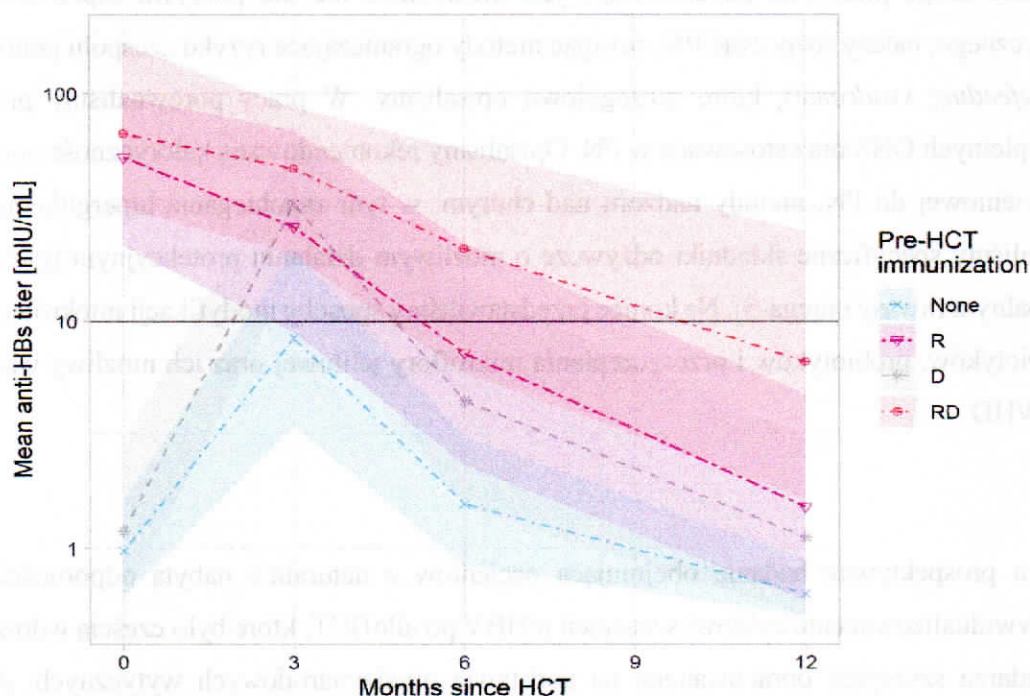
Trzydziestu pacjentów (62.5%) było zaszczepionych rHBsAg przed transplantacją z 53% odpowiedzią serologiczną. 1 rok po transplantacji anti-HBs były wykrywalne u 40% biorców, w tym w ochronnym mianie >10 mIU/ml u 15% chorych. W analizie jednoczynnikowej, miano anti-HBs >10 mIU/ml u dawców ($p=0.006$) oraz skuteczne szczepienie biorców przed alloHCT miały wpływ na utrzymywanie się odporności p/HBV 6 miesięcy i 1 rok po alloHCT (odpowiednio, $p=0.025$ i $p=0.04$). (**Rycina 1**)

W analizie wieloczynnikowej, 6 miesięcy po alloHCT statystycznie istotny wpływ miało szczepienie przed alloHCT (OR 8.9) oraz 6 miesięcy i 1 rok po alloHCT naturalne nabycie odporności (odpowiednio, OR 13.1 i OR 5.09).

Rycina 1. Ochrona p/HBV do 1 roku po alloHCT w zależności od immunizacji przed transplantacją biorcy (R; recipient) oraz dawcy (D; donor).

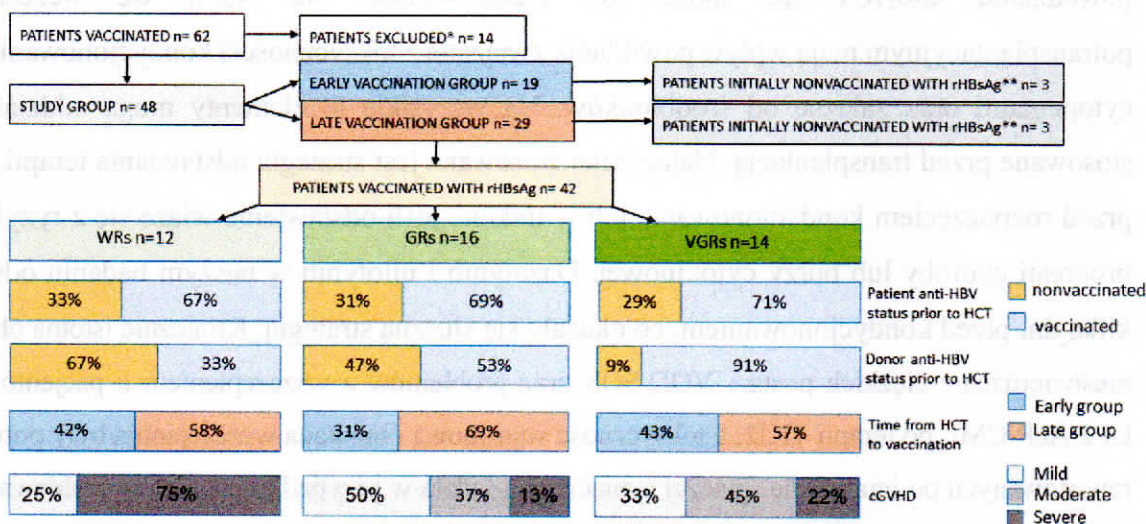
Zacienione obszary reprezentują 95% przedziały ufności. Wykresy liniowe oznaczają średnie wartości miana anti-HBs w zależności od statusu odporności p/HBV biorcy i dawcy przed alloHCT.

- **None** – dawca nie immunizowany czynnie lub immunizowany nieefektywnie (anti-HBs < 10 mIU/mL) i biorca nieimmunizowany
 - **R** – tylko biorca immunizowany
 - **D** – tylko dawca immunizowany
 - **RD** – zarówno dawca jak i biorca immunizowani czynnie
- Wzrost miana anti-HBs 3 miesiące po alloHCT jest wywołany bierną immunizacją za pomocą gamma-globuliny anti-HBs podanej pacjentom z anti-HBs < 10 mIU/mL przed transplantacją.



Po alloHCT, 42 pacjentów było immunizowanych wg zindywidualizowanego schematu 0-1-2-6-(12) miesięcy, przy czym przynajmniej pierwsza dawka szczepionki była podwójna (40µg). W całej grupie uzyskano serokonwersję. Zaszczepionych podzielono w zależności od odpowiedzi serologicznej na słabo (SO; 28.7%), dobrze (DO; 38%) i bardzo dobrze odpowiadających (BDO; 33.3%). Ponadto obserwacji długoterminowej z medianą 16.5 lat podlegało 6 pacjentów nie wymagających immunizacji rHBsAg: 5 po przebyciu zakażenia HBV (anty-HBc+, anty-HBs+) oraz 1 pacjent po adoptywnym transferze odporności. W analizie wieloczynnikowej, ciężka postać cGVHD (OR=15.5) oraz wcześniejsza immunizacja dawcy (OR=0.13) były niezależnymi predyktorami odpowiednio słabej i dobrej odpowiedzi na szczepienie. Dłuższy czas po transplantacji (grupa późna) był odwrotnie związany ze SO (OR=0.43), ale efekt nie osiągnął znaczącości statystycznej. (Rycina 2)

Rycina 2 Struktura grupy badanej przedstawiona pod kątem znaczących różnic między grupami odpowiedzi na szczepienie, z uwzględnieniem czynników zależnych od pacjenta, dawcy oraz transplantacji.



* Reasons for exclusion: reduced intensity conditioning regimens, relapse and/or death
 ** Patients with naturally acquired immunity against HBV or with solely adoptive transfer of anti-HBV immunity

W długoczasowej obserwacji, w grupie szczepionej mediana miana anty-HBs wynosiła 230 mIU/ml, przy czym 13 pacjentów (9 z grupy SO, 4 z DO) wymagało reimmunizacji dawką przypominającą rHBsAg z powodu obniżania się miana przeciwciał (p<0.0002). Wcześniejsza przynależność do grupy SO miała znaczący wpływ na utrzymywanie się odpowiedzi poszczepiennej (OR 0.17) przy medianie czasu obserwacji 11.5 lat. W grupie nie szczepionej nie obserwowano odwrotnej serokonwersji, a mediana miana anty-HBs wynosiła 561.5 mIU/ml, przy czym 2 pacjentów wymagało dawki rHBsAg z powodu obniżenia

miana anty-HBs. Pacjenci z ciężką cGVHD wykazywali trend do utrzymywania niższego miana antyHBs pomimo wysokiego wskaźnika reimmunizacji.

Wszyscy pacjenci BDO posiadali liczbę komórek CD4+ $>0.2 \times 10^9/L$. Spośród pacjentów SO, 63% nie osiągnęło wartości naiwnych limfocytów T $>0.03 \times 10^9/L$ ($p=0.057$). Przeprowadzanie programu szczepień miało efekt immunomodulujący na subpopulacje limfocytów B i T oraz profil cytokin Th1/Th2, przy czym efekt ten był zależny od historii ciężkiej cGVHD oraz rodzaju odpowiedzi na szczepienie p/HBV.

Dyskusja

Podczas kwalifikacji chorego do procedury alloHCT uwzględniamy klasyczne czynniki ryzyka oparte na zwalidowanych skalach prognostycznych, do których należy m.in. uwzględniający choroby towarzyszące HCT-CI (*hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index*) oraz inne skale opracowane dla konkretnych chorób, które pomagają w podjęciu decyzji o zasadności wykonania transplantacji u chorego. Istnieją jednak również inne czynniki, których znaczenie w ostatecznym powodzeniu alloHCT nie może być zlekceważone. Na NRM we wczesnym okresie potransplantacyjnym mają wpływ powikłania związane z toksycznością kondycjonowania, infekcjami, cytopeniami oraz zależne od śródbłonnków. Na wszystkie te elementy mogą oddziaływać terapie stosowane przed transplantacją. Najczęściej stosowana jest strategia odstawiania terapii przewlekłych przed rozpoczęciem kondycjonowania lub w trakcie, jeśli odstawienie wiąże się z ryzykiem szybkiej progresji choroby lub burzy cytokinowej. Dazatynib i nilotinib w naszym badaniu odstawiane były kilka dni przed kondycjonowaniem, co okazało się słuszną strategią. Klincycznie istotną obserwacją było niestwierdzenie ciężkich postaci VOD/SOS oraz problemów z wszczepieniem u pacjentów z CP1 oraz CP2/AcP-CML po terapii TKI2, a toksyczność wątrobowa i mediana wszczepienia były porównywalne do raportowanych po imatynibie. Inaczej sytuacja wyglądała w przypadku pacjentów poddawanych alloHCT w aktywnej BC-CML, u których występowała znaczna toksyczność narządowa oraz wysoki wskaźnik wznowy. Porównując pacjentów z BC oraz CP2, optymalną strategią byłoby zastosowanie np. klasycznej chemioterapii, dającej szansę na osiągnięcie kolejnej CP i uważne kontrolowanie głębokości odpowiedzi u tych pacjentów po alloHCT, aby odpowiednio szybko wdrożyć ponownie TKI z ewentualną infuzją limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion; DLI*).

Pacjent poddawany procedurom inwazyjnym na oddziale transplantacyjnym narażony jest na zakażenie HBV, co grozi ciężkim uszkodzeniem wątroby. Z tego względu podejmowane są próby immunizacji pacjentów przed alloHCT, a w przypadku braku odpowiedzi stosuje się immunizację bierną po przyjęciu na oddział transplantacyjny. Pomimo wysokiej immunogenności rHBsAg, około 5% zdrowych osób nie odpowiada na szczepienie, a wskaźnik ten jest wyższy u pacjentów w stanie immunosupresji. Znaczenie ma terapia poprzedzająca szczepienie, schemat immunizacji, stosowana dawka antygeny oraz, jak wykazano w

badanej grupie, efektywne szczepienie dawcy i biorcy przed alloHCT. U tych osób jest szansa na dłuższe zabezpieczenie pacjenta po transplantacji, zanim będzie możliwość re-immunizacji, w porównaniu do immunizacji biernej immunoglobulinami anti-HBs.

Bardzo istotnym elementem opieki we wczesnym okresie potransplantacyjnym jest dbałość o prawidłowy stan odżywienia pacjenta, zapobieganie ciężkim powikłaniom infekcyjnym oraz wdrożenie odpowiedniej terapii empirycznej w przypadku gorączki neutropenicznej. Utrzymanie, jeśli to możliwe, jak najdłużej żywienia drogą przewodu pokarmowego korzystnie wpływa na integralność przewodu pokarmowego, co powinno się przełożyć na redukcję translokacji patogenów chorobotwórczych z przewodu pokarmowego do krwi. Jeśli konieczne jest włączenie choremu PN, dołączenie do mieszanki glutaminy może potencjalnie wpłynąć na procesy regeneracji enterocytów, natomiast dbałość o normoglikemię podczas wlewu PN zmniejsza ryzyko reakcji zapalnych i zakrzepowych. W świetle nowych danych dotyczących immunoregulującej roli mikrobioty jelitowej, wysokiego wskaźnika kolonizacji MDRB i infekcji bakteryjnych pomimo stosowania profilaktyki ciprofloksacyną, należy ponownie rozważyć kwestie rutynowego stosowania profilaktyki antybiotykowej u pacjentów po alloHCT. Kolonizacja MDRB miała istotny wpływ na infekcje w okresie potransplantacyjnym, zgony z powodu infekcji i OS 2 lata po alloHCT. Wyższy wskaźnik śmiertelności w grupie skolonizowanej mógł być pośrednio związany z utratą bioróżnorodności mikrobioty, co ułatwia ekspansję w niszcach jelitowych patogennym bakteriom. Korzystniejszy dla składu mikrobioty zakres aktywności może mieć profilaktyka ryfaksymina. Istnieją też doniesienia o korzystnym efekcie de-kolonizacji przed alloHCT za pomocą transplantacji flory jelitowej. Związek kolonizacji z infekcjami wskazuje na potencjalny czynnik etiologiczny w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej i kolonizacja MDRB powinna być ważnym kryterium w wyborze empirycznej antybiotykoterapii w celu redukcji NRM.

Po regeneracji układu krwiotwórczego u części pacjentów dochodzi do rozwoju aGVHD. Ciekawym wynikiem w naszej pierwszej analizie był nieco niższy wskaźnik aGVHD w porównaniu do pacjentów poddawanych alloHCT po terapii imatynibem, za co może odpowiadać immunomodulujący wpływ TK12 przed transplantacją, szczególnie silny w przypadku dazatynibu. Na rozwój aGVHD może wpłynąć zaburzenie równowagi między procesami pro- i przeciwzapalnymi wywołane zmianami w składzie mikrobioty. W opublikowanych badaniach wykazano, że zdominowanie flory jelitowej przez m.in. enterokoki, a redukcja *Firmicutes sp.* (w tym *Clostridiales*), był skorelowany z rozwojem aGVHD. Wy tłumaczyć to można faktem, że krótkolłańcuchowe kwasy tłuszczowe, produkowane przez *Clostridiales*, mogą indukować generowanie pozagrasicych limfocytów T regulatorowych (Tregs) z komórek naiwnych w ścianie jelit. Z kolei enterokoki produkują epiteliolizyny oraz toksyny, które zmniejszają integralność bariery jelitowej, promując procesy zapalne, w tym immunologiczne. Ciprofloksacyna może ograniczyć infekcje wywołane wrażliwymi patogenami G(-), natomiast sprzyja rozplemowi bakterii G(+). W naszej grupie badanej nie wykazaliśmy bezpośredniego związku kolonizacji wankomycyno-opornymi

enterokokami (*vancomycin-resistant enterococci*; VRE) z aGVHD, natomiast w przypadku kolonizacji VRE i inną MDRB, wpływ był istotny statystycznie. Dla homeostazy mikrobiomu znaczenie ma również rodzaj antybiotykoterapii zastosowanej do leczenia infekcji. W analizowanej grupie wykazaliśmy związek między podawaniem chorym metronidazolu, a rozwojem aGVHD w stopniu III/IV. Dodatkowo metronidazol okazał się nieskuteczny u większości pacjentów po alloHCT z zakażeniem *C. difficile*. W związku z powyższym, korzystniejsze wydaje się leczenie I linii zakażenia *C. difficile* zgodne z rekomendacjami dla grup wysokiego ryzyka, czyli wankomycyną lub fidaksozomycyną. Szczególnym wyzwaniem dla klinicystów jest opieka nad pacjentem z aGVHD w postaci jelitowej. Uporczywa biegunka w krótkim czasie może doprowadzić do znacznego niedożywienia pacjenta. W okresie tym również, jeśli to możliwe, należy utrzymać chociaż częściowe żywienie doustne, uzupełnione o ONS. W przypadku stosowania ONS należy dobrać preparaty wysokobiałkowe, które są dobrze tolerowane przez chorego i nie nasilają biegunki. Można podjąć próbę stosowania preparatów doustnych specjalnego przeznaczenia o działaniu immunomodulującym, które mogą wspomagać terapię immunosupresyjną dzięki zawartości kwasów omega-3, nukleotydów lub TGF- β . Odpowiednią podaż dobową pokarmu można uzupełnić dołączając PN, w którego składzie uwzględnić należy również kwasy tłuszczowe omega-3, ze względu na działanie przeciwzapalne, ale również z uwagi na ułatwione utrzymanie prawidłowych proporcji lipidów w mieszaniu żywieniowej u pacjentów z hipertrójglicerynią. Korzystne może być także zastosowanie probiotyków z prebiotykami, ale również samych postbiotyków, np. maślanu.

Pacjenci po alloHCT przez wiele lat mają zwiększone ryzyko różnego typu powikłań, szczególnie w przypadku rozwoju cGVHD. U pacjentów z cGVHD częstym problemem jest niedożywienie kaloryczno-białkowe, które trudno poddaje się leczeniu żywieniowemu i w mechanizmie błędnego koła zwiększa ryzyko innych powikłań, w tym infekcyjnych. Często obserwowana jest u tych chorych niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, która wymaga substytucji enzymów trzustkowych. Modulacja mikrobioty przewodu pokarmowego za pomocą ONS oraz prebiotyków, probiotyków i postbiotyków może dodatkowo wspomagać terapię immunosupresyjną.

Chorobowość i NRM po alloHCT wynikają również z dysfunkcji układu immunologicznego. W celu redukcji ryzyka infekcji stosuje się profilaktykę przeciwnieinfekcyjną przez około rok po alloHCT, natomiast ulega ona wydłużeniu u chorych z cGVHD. Zakażeniom można również zapobiegać za pomocą szczepień ochronnych. Program szczepień u chorych po alloHCT wdraża się od 4-6 miesięcy po transplantacji. W przedstawionej w cyklu analizie pacjenci szczepieni byli w dwóch grupach: wczesnej (<2 lat) i późnej (>2 lat) po alloHCT. Zaskakujący może być 100% wskaźnik serokonwersji po szczepieniu p/HBV w badanej grupie. Można to wytłumaczyć zastosowaniem wszystkich znanych strategii poprawiających odpowiedź immunologiczną: podwójna dawka szczepionki 40 μ g do czasu uzyskania serokonwersji, zintensyfikowany schemat szczepienia, oraz podawanie rHBsAg w połączeniu z innymi szczepionkami. Ponadto, fakt szczepienia dawców umożliwił adoptywny transfer odporności. W ponad 10-letnim czasie obserwacji

naszych pacjentów wykazaliśmy stopniowe obniżanie się odporności poszczepiennej, którego tempo zależało istotnie od odpowiedzi na immunizację po alloHCT. Żaden z pacjentów BDO nie wymagał dawek przypominających, w przeciwieństwie do SO, którzy z tego względu wymagają ścisłego monitorowania. Po podaniu, rHBsAg jest prezentowany przez limfocyty B komórkom Th2, które aktywowane indukują różnicowanie komórek B do plazmacytów wydzielających duże ilości rHBsAg, stymulujące komórki pamięci B i T. Z tego względu badane były szczegółowo parametry immunologiczne u biorców alloHCT z uwzględnieniem profilu cytokin Th1/Th2. Potwierdziliśmy że przyjęta wartość komórek $CD4^{+} > 0.2 \times 10^9/L$ jest optymalna do rozpoczęcia szczepień, podobnie ważna wydaje się zależna od grasicy rekonstrukcja w zakresie naiwnych limfocytów T, które zapewniają poszerzenie spektrum swoistości antygenowych. Stwierdzone różnice w rekonstrukcji immunologicznej między grupą wczesną i późną nie miały ostatecznie wpływu na wynik immunizacji, co potwierdza zasadność rozpoczęcia szczepień p/HBV 6 miesięcy po alloHCT zgodnie z rekomendacjami międzynarodowymi. Ciężka cGVHD prowadzi do głębokich zaburzeń układu odpornościowego i pomimo tego, że pacjenci byli kwalifikowani do immunizacji po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego, bez aktywnej postaci choroby, przebyta ciężka cGVHD miała znaczący wpływ zarówno na odpowiedź poszczepienną, jak i utrzymywanie się ochronnego miana przeciwciał. Zgodnie z wytycznymi nie należy odraczać jednak szczepień u pacjentów z GVHD, poza okresem zaostrzenia choroby wymagającym eskalacji leczenia immunosupresyjnego.

Wnioski

Wiele czynników na różnych etapach procesu transplantacyjnego może wpłynąć na jego ostateczny wynik. Terapia TKI2 przed alloHCT jest bezpieczna i uzasadniona u pacjentów w CP-CML. Zachęcające wyniki OS po niepowodzeniu TKI2 u pacjentów w CP1 oraz CP2/AcP wskazują na ważną rolę alloHCT w terapii pacjentów z CML. U pacjentów, u których dochodzi do utraty remisji, można ponownie uzyskać głęboką MR za pomocą DLI z lub bez wsparcia za pomocą TKI. Natomiast u pacjentów w BC-CML przy oporności na TKI2, procedurę należy poprzedzić terapią redukującą klon białaczkowy w celu osiągnięcia kolejnej CP, co daje szansę na niższą NRM oraz osiągnięcie trwałej remisji po alloHCT.

Homeostaza ludzkiego mikrobiomu jest bardzo istotna u pacjentów po alloHCT, jednak niezmiernie trudna do utrzymania. Wyrazem zaburzenia tej homeostazy jest kolonizacja MDRB, która naraża pacjentów na infekcje zagrażające życiu, ale również powikłania immunologiczne po alloHCT. Potencjalnie patogenne kolonizujące mikroorganizmy są najbardziej prawdopodobną przyczyną gorączki neutropenicznej, dlatego informacja o wcześniejszej kolonizacji MDRB powinna być kluczowa w procesie doboru empirycznej antybiotykoterapii. Należy ograniczać ekspozycję na metronidazol u pacjentów po alloHCT ze względu na znaczący wpływ na OS, NRM i aGVHD poprzez indukowanie niekorzystnych zmian w bioróżnorodności mikrobioty jelitowej. Duże znaczenie w utrzymaniu integralności błony śluzowej jelit oraz bioróżnorodności mikrobioty ma żywienie drogą przewodu pokarmowego oraz dobranie odpowiedniego składu żywienia.

Niezmiernie istotna jest rutynowa ocena stanu odżywienia i zapobieganie niedożywieniu, co wpływa na redukcję NRM, ale również na RFS.

Ograniczenie chorobowości i NRM po alloHCT osiąga się również przez skuteczne zabezpieczenie chorego przed infekcjami. Szczepienie pacjentów i dawców p/HBV przed alloHCT jest korzystne w wielu aspektach, w tym zapewniając ochronę we wczesnym okresie potransplantacyjnym oraz pozwalając na uzyskanie lepszej odpowiedzi poszczepiennej u biorców alloHCT. Podawanie podwójnych dawek rHBsAg powinno być rozważone u pacjentów z cGVHD oraz u biorców nie immunizowanych przed alloHCT lub przeszczepianych od nieimmunizowanych dawców. Zintensyfikowany schemat szczepienia p/HBV jest dedykowany pacjentom SO na rHBsAg, ponadto grupa ta, podobnie jak pacjenci z wywiadem ciężkiej cGVHD, powinni podlegać monitorowaniu pod kątem trwałości odpowiedzi poszczepiennej ze względu na prawdopodobną konieczność re-immunizacji.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego przeprowadzona przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Łączny Impact Factor 56.914

Przed doktoratem: 5.643

Po doktoracie: 51.271 (bez publikacji ujętych w cyklu 40.314, w tym punktacja IF publikacji oryginalnych, w których kandydat jest pierwszym autorem 10.444)

Liczba cytowań

Łączna liczba cytowań 98 (bez autocytowań 96): źródło ISI Web of Science Core Collection

Łączna liczba cytowań 154 (bez autocytowań 141): źródło Scopus

Posiadany H-Index (Indeks Hirscha)

6 wg ISI Web of Science Core Collection

6 wg Scopus

Liczba punktów MNiSW: 1391

Przed doktoratem: 48

Po doktoracie: 1343 (bez publikacji ujętych w cyklu 1128)

5.2. Kierownictwo projektu badawczego finansowanego ze źródeł zewnętrznych, pozyskanego z trybie konkursowym po uzyskaniu stopnia doktora

Kierownictwo projektu: *Optimisation et standardisation de la méthode cytométrique d'évaluation de la population des lymphocytes Tregs afin de surveiller de manière immunologique la réponse aux thérapies de la réaction chronique du greffon contre l'hôte après la transplantation du moelle osseuse.*

(Optymalizacja i standaryzacja cytometrycznej metody oceny populacji limfocytów Tregs do nadzoru immunologicznego nad terapią przewlekłej choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi po transplantacji szpiku)

Finansowanie projektu uzyskane metodą konkursową – stypendium Ministerstwa Spraw Zagranicznych Rządu Francuskiego z udziałem Campus France (CAMPUS FRANCE file no 907783J)

Czas realizacji projektu: 19.11.2017-19.12.2017

Miejsce realizacji projektu: **INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE - ONCOPOLE, TOULOUSE, FRANCE**

Opracowana metoda została zwalidowana i wdrożona jako rutynowe badanie w Laboratorium Cytometrii i Cytomorfologii UCK, a publikacja zwięzająca projekt „*Identification of circulating regulatory T lymphocytes with membrane markers – a new multiparameter flow cytometry protocol*” jest opublikowana w numerze 59/2/2021 *Folia Histochemica et Cytobiologica*.

5.3. Szczegółowe omówienie aktywności naukowej poza cyklem publikacji, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

5.3.1 HEMATOLOGICZNE CHOROBY NOWOTWOROWE I NIENOWOTWOROWE

Jako aktywny klinicznie hematolog, we współpracy z innymi klinikami lub zakładami w obrębie Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz z hematologami zrzeszonymi w Polskiej Grupy d/s Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG; *Polish Adult Leukemia Group*) uczestniczyłam w opisanu interesujących zagadnień z zakresu chorób hematologicznych.

Owocem współpracy w obrębie Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego były m.in. dwie publikacje dotyczące chłoniaków: **Piekarska A.**, i wsp. *Mnogie nowotwory i transformacja Richtera u pacjenta z rozpoznaniem chłoniaka z małych limfocytów B: dylematy diagnostyczno-terapeutyczne.* (Acta Haematol. Pol. 2013 : vol. 44, nr 1, s. 67-73) oraz Błażewicz I., Sokołowska-Wojdyło M., **Piekarska A.**, i wsp. *Langerhans cell histiocytosis followed by folliculotropic mycosis fungoides.* (Post. Dermatol. Alergol. 2017 : t. 34, nr 3, s. 273-275).

W ramach współpracy międzyuczelnianej z hematologami aktywnymi w PALG, opisałam nowatorską metodę leczenia chemio-opornej wznowy po alloHCT ostrej białaczki limfoblastycznej za pomocą

niestandardowej terapii składającej się m.in. z nilotynibu ukierunkowanego na fenotyp *BCR-ABL1-like*, co pozwoliło na uzyskanie kolejnej remisji białaczki i przeprowadzenie II procedury alloHCT: **Piekarska A.**, i wsp. *Successful use of nilotinib in the therapy of a patient with a chemoresistant relapse of BCR-ABL1-like phenotype acute lymphoblastic leukemia.* (Oncol. Res. Treat. 2018 : vol. 41, nr 9, s. 550-553). Kontynuując tę tematykę, doświadczenia związane ze stosowaniem w polskich ośrodkach terapii azacytydyną w przypadku wznowy lub ryzyka wznowy białaczki szpikowej po alloHCT zaowocowały artykułem: Drozd-Sokołowska J., Gil L., Waszczuk-Gajda A., Mądry K., **Piekarska A.** i wsp. *Azacitidine use after allogeneic stem cell transplantation: results from the Polish Adult Leukemia Group.* (Transplant. Proc. 2016 : vol. 48, nr 5, s. 1802-1805) oraz Drozd-Sokołowska J., Karakulska-Prystupiuł E., Biecek P., Kobylńska K., **Piekarska A.**, i wsp. *Azacitidine for relapse of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, multicenter PALG analysis.* (Eur. J. Haematol. 2021 Jul;107(1):129-136). Na podstawie analizy wykazaliśmy korzyść z tego typu terapii, szczególnie jako pomostu do drugiej ratunkowej procedury alloHCT. Aktywnie uczestniczyłam również w wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy, w którym w ramach PALG oceniano skuteczność i toksyczność II wczesnej indukcji wg schematu CLAM. W badaniu dowiedziono, że intensyfikacja leczenia w 14 dobie cyklu u chorych z odsetkiem blastów >10% w szpiku kostnym pozwoliła na uzyskaniu wyższego wskaźnika całkowitych remisji, co prowadziło do poprawy przeżycia m.in. poprzez umożliwienie przeprowadzenia alloHCT. Wyniki tego badania zaprezentowano w 2016 roku na sesji ustnej zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, American Society of Hematology), San Diego, Blood; 2016 : Vol. 128, - Poster 213) oraz opublikowano w 2020 roku: Pluta A., Robak T., Brzozowski K., Stepka K., Wawrzyniak E., Krawczyńska A., Czemerska M., Szmigielska-Kaplon A., Grzybowska-Lzydoreczyk O., Nowicki M., Stelmach P., Kuydowicz M., Gromek T., Hus M., Helbig G., Grosicki S., Bodzenta E., Razny M., Wojcik K., Bolkun L., Kloczko J., Knopinska-Posluszny W., **Piekarska A.**, i wsp. *Early induction intensification with cladribine, cytarabine, and mitoxantrone (CLAM) in AML patients treated with the DAC induction regimen : a prospective, non-randomized, phase II study of the Polish Adult Leukemia Group (PALG)* (Leuk. Lymphoma 2020 : vol. 61, nr 3, s. 588-603). Z kolei w projekcie PALG zwięńczonym publikacją: Libura M, Bialopiotrowicz E, Giebel S, Wierzbowska A, Roboz GJ, Piatkowska-Jakubas B, Pawelczyk M, Gorniak P, Borg K, Wojtas M, Florek I, Matiakowska K, Jazwiec B, Solarska I, Noyszewska-Kania M, Piechna K, Zawada M, Czekalska S, Salamanczuk Z, Karabin K, Wasilewska K, Paluszewska M, Urbanowska E, Gajkowska-Kulik J, Semenczuk G, Rybka J, Wrobel T, Ejduk A, Kata D, Grosicki S, Robak T, Pluta A, Kominek A, Piwocka K, Pyziak K, Sroka-Porada A, Wrobel A, Przybyłowicz A, Wojtaszewska M, Lewandowski K, Gil L, **Piekarska A.**, i wsp. *IDH2 mutations in patients with normal karyotype AML predict favorable responses to daunorubicin, cytarabine and cladribine regimen.* (Sci Rep. 2021 May 11;11(1):10017), ocenialiśmy efekt dodania kladrybiny do klasycznego schematu indukcyjnego DA (daunorubicyna, cytarabina) na wyniki leczenia w

zależności od statusu mutacji *IDH1/2*. W analizie wieloczynnikowej, zastosowanie schematu DAC niezależnie poprawiało przeżycie pacjentów z mutacją *IDH2* (HR = 0.6; p = 0.024), wskazując na korzyść z dodania kładrybiny, co tłumaczyć może hypometylująca aktywność kładrybiny.

W zakres moich zainteresowań klinicznych i naukowych wchodzi również choroby rzadkie. Współpraca w ramach PALG doprowadziła do zebrania danych dotyczących chorych z rozpoznaniem atypowej przewlekłej białaczki szpikowej oraz opracowania ich pod kątem spełnienia obowiązujących obecnie kryteriów diagnostycznych, stawiając rozpoznania alternatywne z kręgu chorób mielodysplastycznych lub mieloproliferacyjnych u części z chorych. Dodatkowo podsumowano wyniki terapii, podkreślając istotną rolę alloHCT: Drozd-Sokołowska J., Mądry K., Waszczuk-Gajda A., Biecek P., Szwedek P., Budziszewska K., Rażny M., Dutka M., Obara A., Wasilewska E., Lewandowski K., **Piekarska A.**, i wsp. *Atypical chronic myeloid leukaemia: a case of an orphan disease : a multicenter report by the Polish Adult Leukemia Group*. (Hematol. Oncol. 2018 : vol. 36, nr 3, s. 570-575). Z rzadkich nienowotworowych chorób hematologicznych w swojej pracy naukowej zajmowałam się także chorobą Castlemana (CD; *Castleman disease*) we współpracy z Kliniką Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. We wspólnej publikacji przeanalizowaliśmy serię przypadków CD pod kątem aktualnych kryteriów diagnostycznych oraz histopatologicznych, a także wyników zastosowanych opcji terapeutycznych w świetle najnowszych wytycznych: Wojtyś M., **Piekarska A.**, i wsp. *Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease : a case-based review*. (J. Thorac. Dis. 2019 : vol. 11, nr 11, s. 4859-4874). Kolejną chorobą rzadką w kręgu moich zainteresowań klinicznych i naukowych jest nocna napadowa hemoglobinuria (PNH; *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*). Na podstawie piśmiennictwa i doświadczeń z badań klinicznych, uaktualniłam stan wiedzy na temat PNH w artykule poglądowym: **Piekarska A.**, Lewandowski K. *Nocna napadowa hemoglobinuria : aktualny stan wiedzy, diagnostyka, dostępne terapie i perspektywy na przyszłość*. (Hematologia 2020 : t. 11, nr 1, s. 30-44). Ponadto w ramach PALG podsumowaliśmy bezpieczeństwo i skuteczność procedury alloHCT w leczeniu PNH: Markiewicz M., Drozd-Sokołowska J., Biecek P., Dzierzak-Mietla M., Boguradzki P., Staniak M., Piatkowska-Jakubas B., **Piekarska A.** i wsp. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: multicenter analysis by the polish adult leukemia group*. (Biol. Blood Marrow Transplant. 2020 : vol. 26, nr 10, s. 1833-1839).

5.3.2 TRANSPLANTACJE ALOGENICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Z uwagi na główny kierunek mojej pracy klinicznej związany z transplantologią komórek krwiotwórczych, zaangażowana jestem w szereg projektów naukowych, realizowanych w ramach Sekcji ds./ Transplantacji PALG oraz grup roboczych EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*).

Jednym z ważnych klinicznie zagadnień jest mikroangiopatia związana z transplantacją, którego problematyką diagnostyczną zajmowaliśmy w ramach Grupy Roboczej ds. Powikłań Transplantacyjnych EBMT: Moiseev I.S., Tsvetkova T., Aljurf M., Alnounou R.M, Bogard J., Chalandon Y., Drovok M.Y., Dvirnyk V., Faraci M., Friis L.S., Giglio F., Greinix H.T., Kornblit B.T., Koelper C., Koenecke C., Lewandowski K., Niederwieser D., Passweg J.R., Peczynski C., Penack O., Peric Z., **Piekarska A.**, i wsp. *Clinical and morphological practices in the diagnosis of transplant-associated microangiopathy: a study on behalf of Transplant Complications Working Party of the EBMT.* (Bone Marrow Transplant. 2019 : vol. 54, nr 7, s. 1022-1028).

We współpracy z ginekologami opracowaliśmy zalecenia dotyczące opieki nad kobietami po transplantacji, z których większość wskutek toksycznego efektu kondycjonowania na jajniki wymaga hormonalnej terapii menopauzy oraz ścisłego nadzoru ginekologicznego pod kątem cGVHD (gyn cGVHD) oraz wtórnych nowotworów: Klasa L., Sadowska-Klasa A., **Piekarska A.**, i wsp. *Opieka ginekologiczna po transplantacji komórek krwiotwórczych: zalecenia na podstawie piśmiennictwa i własnych doświadczeń.* (Acta Haematol. Pol. 2019: vol. 50, nr 1, s. 10-14). Doświadczenia dotyczące opieki ginekologicznej w zakresie rozpoznawania powikłań oraz wdrożonego postępowania u pacjentek po alloHCT z naszej kliniki zostały zebrane i opublikowane: Klasa L., Sadowska-Klasa A., **Piekarska A.**, Wydra D., Zaucha JM. *The management of gynecological complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation : a single-center real-life experience.* (Ann. Hematol. 2020 : vol. 99, nr 6, s.1361-1368).

Wraz ze stomatologami z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zajmowałam się kwestią suchości jamy ustnej w przebiegu cGVHD. Zebrane i opracowane dane pochodzące od pacjentów naszej kliniki zaowocowały serią publikacji: Bogusławska-Kapała A., Kochańska B., **Piekarska A.**, i wsp. *Evaluation of salivary glands secretion of patients in the late period after allogeneic hematopoietic cell transplantation.* (J. Stomatol. 2011 : vol. 64, nr 7, s. 443-456), Bogusławska-Kapała A., Kochańska B., **Piekarska A.**, i wsp. *Subjective symptoms possibly associated with disorders of saliva secretion in patients in the late period after allogeneic hematopoietic cell transplantation.* (J. Stomatol. 2011: vol. 64, nr 8, s. 553-565), Bogusławska-Kapała A., Kochańska B., **Piekarska A.**, i wsp. *Symptoms of xerostomia on physical examination of patients in late period after allogeneic hematopoietic cell transplantation.* (J. Stomatol. 2011: vol. 64, nr 9, s. 643-655), Bogusławska-Kapała A., **Piekarska A.**, i wsp. *Ocena występowania wybranych objawów suchości jamy ustnej u pacjentów z przewlekłą postacią choroby "przeszczep przeciwko gospodarzowi"* (J.Stomatol.2014: vol.67, nr2, s.175-194), Bogusławska -Kapała A., **Piekarska A.**, i wsp. *Ocena stężenia lizozymu i laktoferyny w ślinie pacjentów będących w późnym okresie po allogeniczej transplantacji komórek hematopoezy (HCT).* (Nowa Stomatol. 2016 : R. 21, nr 2, s. 83-93).

Inną częstą postacią cGVHD jest zespół suchego oka jako efekt reakcji immunologicznej ukierunkowanej na komórki gruczołów łzowych i aparatu ochronnego oka. Postać oczna cGVHD wymaga ścisłej współpracy z okulistami i wdrożenia odpowiedniej terapii miejscowej, w tym immunosupresyjnej. Efektem

współpracy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiego Towarzystwa Okulistycznego i Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego było opublikowanie wytycznych „Zapobieganie i leczenie ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka” oraz konsensusu dotyczącego stosowania miejscowego cyklosporyny: Borkowski L., Dobrowolski D., Gil L., Głuszko P., Grabska-Liberek I., Misiuk-Hojło M., Mrukwa-Kominek E., **Piekarska A.**, i wsp. *Consensus statement on the use of cyclosporin A in patients with severe keratitis in dry eye syndrome in ophthalmology, rheumatology and hematology*. (Klin. Oczna 2020 : vol. 122, nr 4, s. 135-138). Istotne jest również wsparcie psychologiczne pacjentów poddawanych alloHCT i ocena stanu psychicznego, niezbędna do zapewnienia właściwej opieki. We współpracy z psychologiem opublikowałam dwie prace obejmujące te zagadnienia: **Piekarska A.**, i wsp. *Quality of life in chronic myeloid leukaemia patients after haematopoietic cell transplantation pretreated with second-generation tyrosine kinase inhibitors*. (Współcz. Onkol. 2016 : vol. 20, nr 5, s. 414-417) oraz Jakitowicz Karolina, **Piekarska A.** *Czynniki psychologiczne istotne w procesie transplantacji komórek krwiotwórczych*. (Psychoonkologia 2014 : t. 18, nr 1, s. 1-7).

Istotną dla rozwoju tolerancji immunologicznej komórek dawcy wobec tkanek i komórek biorcy jest subpopulacja limfocytów T regulatorowych (Tregs). W celu optymalizacji protokołu cytometrycznego do oceny Tregs we krwi obwodowej, stworzyłam projekt, który po uzyskaniu finansowania od Rządu Francuskiego zrealizowałam w Centrum Oncopole w Toulouse. Zaproponowany przeze mnie panel 9 markerów powierzchniowych był później zwalidowany w grupie zdrowych ochotników oraz chorych z cGVHD w UCK w Gdańsku z planem wykorzystania do badań wielośrodkowych w ramach Sekcji Transplantacyjnej PALG dotyczących terapii pacjentów z cGVHD. Szczegóły procesu opracowywania panelu zostały opisane w publikacji: **Piekarska A.**, i wsp. *Identification of circulating regulatory T lymphocytes with membrane markers - a new multiparameter flow cytometry protocol*. Folia Histochem. Cytobiol. 2021 Jun 7

5.3.3 POWIKŁANIA INFEKCYJNE U PACJENTÓW HEMATOLOGICZNYCH I PO TRANSPLANTACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Jednym z nurtów moich zainteresowań klinicznych i naukowych jest kwestia powikłań infekcyjnych i możliwości zapobiegania ich rozwojowi. W ramach współpracy międzyuczelnianej z Politechniką Gdańską zidentyfikowaliśmy geny *papC*, *sfa*, *usp* and *cnf1*, kodujące czynniki wirulencji szczepu bakterii *E. coli* kolonizującej pacjenta, które ułatwiały translokację bakterii i odpowiadały za wielokrotnie nawracające bakteriemie w trakcie aplazji po kolejnych cyklach leczenia chemioterapią: Krawczyk B., Śledzińska A., **Piekarska A.**, i wsp.. *Recurrent bowel-blood translocations of Escherichia coli with the unique virulence characteristics over three-year period in the patient with acute myeloid leukaemia : case report*. (J. Appl. Genet. 2017 : vol. 58, nr 3, s. 415-418). W ramach współpracy z Pracownią Badań Genetycznych w Poznaniu, zaproponowaliśmy wartość progową dla liczby kopii wirusa cytomegalii (CMV) wskazujących na replikację wymagającą włączenia terapii przeciwwirusowej: Kaniuła S., **Piekarska A.**, i wsp..

Określenie progowej liczby kopii wirusa CMV w reakcji PCR w czasie rzeczywistym wskazującej na aktywną replikację wirusową u chorych po allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych. (Acta Haematol. Pol. 2009 : t. 40, nr 3, s. 659-671).

Bardzo ważną częścią moich aktywności jest współtworzenie zaleceń dotyczących profilaktyki i leczenia infekcji u pacjentów hematologicznych i po transplantacji, które powstają jako efekt współpracy między polskimi towarzystwami naukowymi. W ramach tej działalności powstały wytyczne dotyczące szczepień ochronnych: **Piekarska A.**, i wsp. *Szczepienia ochronne u chorych dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: zalecenia sekcji do spraw zakażeń PALG.* (Acta Haematol. Pol. 2017: vol.48, nr 1, s. 1-9); Hus I., **Piekarska A.**, i wsp. *Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią : zalecenia PTHiT i sekcji do spraw zakażeń PALG.* (Acta Haematol. Pol. 2018 : vol. 49, nr 3, s. 93-101) oraz zalecenia postępowania w infekcjach grzybiczych: Gil L., Kałwak K., **Piekarska A.**, i wsp. *Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology, and Hematology and Polish Adult Leukemia Study Group, 2020.* (Acta Haematol. Pol. 2020 : vol. 51, nr 2, s. 60-72).

W ramach współpracy między ośrodkami transplantacyjnymi dla dzieci i dorosłych, zebraliśmy i opracowaliśmy dane dotyczące profilu infekcji po HCT. Wykazaliśmy istotne różnice między tymi dwiema grupami wiekowymi: Czyżewski K., Styczyński J., Giebel S., Frączkiewicz J., Salamonowicz M., Zajac-Spychala O., Zaucha-Prażmo A., Drozd-Sokołowska J., Waszczuk-Gajda A., Dybko J., Mańko J., Zalas-Więcek P., Gałazka P., Wysocki M., Kowalczyk J., Wachowiak J., Goździk J., Basak G. W., Kałwak K., Adamska M., Hus M., **Piekarska A.**, i wsp. *Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study.* (Ann. Hematol. 2019: vol. 98, nr 9, s. 2197-2211). Kolejną ważną analizą przeprowadzoną w ramach tej współpracy było opisanie przypadków rzadkich grzybic wywołanych przez *Mucor*: Styczyński J., Czyżewski K., Frączkiewicz J., Salamonowicz M., **Piekarska A.**, i wsp. *Clinical spectrum and outcome of invasive mucormycosis in children and adults: Polish experience of the decade 2010-2019.* (Acta Haematol. Pol. 2020 : vol. 51, nr 3, s. 157-163). Analiza profilu zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym poddanym procedurze konsolidacji wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą infuzją autologicznych komórek krwiotwórczych, zaowocowała publikacją: Waszczuk-Gajda A., Drozd-Sokołowska J., Basak G.W., **Piekarska A.**, i wsp. *Infectious complications in patients with multiple myeloma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant: Nationwide Study of the Infectious Complications Study Group of the Polish Adult Leukemia Group.* (Transplant. Proc. 2020 : vol. 52, nr 7, s. 2178-2185).

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

6.1 Opieka naukowo-dydaktyczna nad studentami

- pełnienie funkcji koordynatora V roku English Division w zakresie przedmiotu hematologia
- nauczanie (seminaria i ćwiczenia) hematologii oraz transplantacji komórek krwiotwórczych studentów V roku Wydziału Lekarskiego w języku polskim oraz w języku angielskim (English Division)
- dydaktyka w zakresie chorób wewnętrznych dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego w języku polskim oraz w języku angielskim (English Division)
- Członek Komitetu Redakcyjnego Egzaminu Testowego z Chorób Wewnętrznych dla V roku English Division w latach 2012-2018
- opieka nad stażystami podyplomowymi, studentami programu Erasmus oraz IFMSA
- opieka nad Kołem Naukowym przy Klinice Hematologii i Transplantologii w latach 2004-2006, od reaktywacji koła naukowego w 2018 roku wspieranie pracy koła i prowadzenie wspólnych projektów

6.2 Opieka naukowo-dydaktyczna nad lekarzami

- kierownik specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych - 2 lekarzy
- kierownik specjalizacji w dziedzinie hematologii - 2 lekarzy
- opieka nad lekarzami odbywającymi staż podyplomowy
- prowadzenie staży specjalizacyjnych dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych, w hematologii oraz transplantologii klinicznej

6.3 Współautorstwo monografii dydaktycznych

- Współautorstwo podręcznika VIL INTERNY Szczeklika 2021: Przeszczepianie komórek krwiotwórczych
- Opracowanie internetowego programu edukacyjnego „Kryteria diagnostyczne oraz strategia leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii”, współredagowanie zakładki dydaktycznej „Transplantologia” oraz od 2016 roku comiesięczne przygotowywanie komentarzy do publikacji naukowych dotyczących transplantacji komórek krwiotwórczych dla portalu edukacyjnego - www.hematoonkologia.pl
- Nocna Napadowa Hemoglobinuria PNH – Przewodnik kieszonkowy (Sarah MacPherson, Jane Mijovic Kondejewski) – konsultacja medyczna polskiego tłumaczenia, wydanie w 2017 roku

6.4 Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Czynnie biorę udział w krajowych i międzynarodowych zjazdach, na których prezentuję wyniki prac własnych i wygłaszam referaty naukowe.

Byłam współautorem prac prezentowanych na poniższych konferencjach:

- 20 Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Gdańsk, 2003
- 10 Congress of the European Hematology Association, Stockholm, Sweden, 2005
- 21 Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Wisła, 2005
- 22 Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa, 2007
- 37 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Paris, 2011
- 53 Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, USA, 2011
- 38 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Geneva, 2012
- 39 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, London, 2013
- 41 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Istanbul, 2015
- 26 Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Szczecin, 2015
- 2 Międzynarodowa Konferencja Szkoleniowa Hematologia Kliniczna i Doświadczalna, Kazimierz Dolny, 2016
- 42 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Valencia, 2016
- 43 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Marseilles, 2017
- 13 Kongres Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Warszawa, 2017
- 27 Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa, 2017
- 44 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Lisbon, 2018
- 3 Międzynarodowa Konferencja Szkoleniowa Hematologia Kliniczna i Doświadczalna, Kazimierz Dolny, 2018
- 50 Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Kyoto, 2018
- 12 Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca, Warszawa, 2018
- 45 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Frankfurt, 2019
- 28 Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Łódź, 2019
- 61 Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, USA, 2019
- 46 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Madrid (virtual), 2020
- 47 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, virtual, 2021

Byłam wykładowcą na następujących konferencjach międzynarodowych:

- II Międzynarodowa Konferencja Zakażenia w Hematologii i Transplantologii, Kazimierz Dolny, 05.2017; tytuł wykładu: *Zakażenia OUN w transplantologii/ CNS infections in transplantology*
- III Międzynarodowa Konferencja Zakażenia w Hematologii i Transplantologii, Kazimierz Dolny, 05.2019; tytuł wykładu: *Zakażenie Clostridium difficile po transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych – polska analiza retrospektywno / prospektywna*
- 41 Congress of European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Kraków, 09.2019; tytuł wykładu: *Nutrition in haematological malignancies*
- 22 Educational Course of the Infectious Diseases Working Party EBMT, Kraków, 10.2019; tytuł wykładu: *Analysis of clinical cases of respiratory viral infections*
- CEE Virtual Academy PNH; 02.2021; ; tytuł wykładu: *PNH in context of bone marrow failure / aplastic anemia*

6.5 Członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych

- Członek Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)
- Członek Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku (PFOTS)
- Członek Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (*Polish Adult Leukemia Group - PALG*)- aktywne zaangażowanie w pracę **Sekcji ds. Zakażeń, Sekcji Transplantacyjnej oraz Sekcji ds. Ostrych białaczek limfoblastycznych** – w ramach tych sekcji opracowywanie aktualnego protokołu leczenia białaczek limfoblastycznych, rekomendacji dotyczących profilaktyki i leczenia zakażeń u pacjentów hematologicznych i po transplantacji komórek krwiotwórczych oraz realizacja projektów naukowo-badawczych
- Członek *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*– realizowanie projektów badawczych z grupą roboczą *Transplant Complications WP EBMT* oraz *Infectious Diseases WP EBMT*

6.6 Staże w zagranicznych ośrodkach naukowych i akademickich

- **4.11-24.12.2003: Staż naukowy jako stypendysta Rządu Francuskiego** – Laboratoire d’Immunologie, Hôpital Universitaire Rangueil, Toulouse, Francja
- **10-14.09.2012** – **Staż kliniczny** na Oddziale Hematologii, Szpital Kliniczny Uniwersytetu J W Goethe we Frankfurcie nad Menem
- **19.11-19.12.2017: Staż naukowy jako stypendysta Rządu Francuskiego** – Laboratoire de Génétique des Hémopathies, Institut Universitaire du Cancer- Oncopole, Toulouse, Francja

6.7 Recenzowanie artykułów do czasopism krajowych i zagranicznych

- **Acta Haematologica Polonica**
- **Journal of Infectiology**

7. Inne osiągnięcia

- **1.07.2006** – uzyskanie zespołowej **NAGRODY MINISTRA ZDROWIA** za cykl publikacji dotyczących leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową oraz zastosowania transplantacji szpiku w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego
- Od 02.2019 roku zaangażowana jestem również w inicjatywę **COST Action CA17138 Eurograft Integrated European Network on Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)**, finansowaną z funduszy europejskich, zrzeszającą ekspertów z ośrodków akademickich, w ramach której w grupach roboczych realizujemy projekty związane z cGVHD dotyczące epidemiologii, kryteriów diagnostycznych, problemów socjoekonomicznych, immunoterapii i biomarkerów. Wraz z członkami COST Eurograft cGVHD przygotowuję aktualnie artykuł poglądowy o fotoferezie pozaustrojowej (ECP) oraz analizę epidemiologiczną dotyczącą podtypów cGVHD.
- Jestem członkiem zespołu ekspertów: **ERS Task Force for the development of ERS/EBMT consensus clinical practice guidelines on pulmonary chronic graft versus host disease**. W ramach międzynarodowej współpracy transplantologów i pulmonologów powstaje konsensus dotyczący trudnego zagadnienia jakim jest płucna postać cGVHD.



.....
(podpis wnioskodawcy)