



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KLINIKA HEMATOLOGII I TRANSPLANTOLOGII

ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin tel:91-425-33-47 fax:91-425-33-57
kierownik Prof. dr hab. med. Barbara Zdziarska

Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych
i organizacyjnych

Agnieszki Piekarskiej

oraz

Ocena i opinia dotycząca osiągnięcia naukowego pt.:

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

w związku z postępowaniem prowadzonym przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne

Ocenę przeprowadziłam na podstawie dostarczonej dokumentacji w wersji papierowej i elektronicznej, w zapisie pdf.

I.Dane biograficzne i działalność zawodowa dr n. med. Agnieszki Piekarskiej

Dr n.med. Agnieszka Piekarska uzyskała dyplom lekarski z wyróżnieniem w 2001 roku, po ukończeniu Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku. W 2008 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Wpływ rekonstytucji immunologicznej na kształtowanie się odporności przeciwwakaźnej u chorych po przeszczepieniach alogenicznych komórek macierzystych hematopoezy”. W 2009r. uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, w 2013r. tytułu specjalisty w dziedzinie hematologii, w 2017r. tytuł specjalisty w dziedzinie transplantologii klinicznej.

Dr n.med. Agnieszka Piekarska odbyła staż podyplomowy w SPSK nr1, w Akademickim Centrum Klinicznym Akademii Medycznej w Gdańsku. Od 2003-2006r. była doktorantem w Klinice Hematologii i Transplantologii, SPSK nr1 Akademii Medycznej w Gdańsku. Od 2006 do 2009r. pracowała jako młodszy asystent w Klinice Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckie GUM, od 2010-2018r. jako adiunkt i starszy asystent, od 2019r. jako starszy wykładowca/adiunkt dydaktyczny.

II. Ocena osiągnięcia naukowego, które powinno stanowić znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej

(1). Analiza formalna

Podstawę do sformułowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie nauki medycznej i nauki o zdrowiu, dyscyplinie nauki medycznej stanowi cykl czterech prac opublikowanych w latach 2015-2020, o sumarycznym **IF10.957 i punktacji MNiSW 215**. Publikacje te powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Publikacje wskazane jako główne osiągnięcie naukowe zostały przedstawione pod wspólnym tytułem:

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

Dr n.med. Agnieszka Piekarska jest pierwszym autorem w dwóch publikacjach, w pozostałych dwóch drugim, równoważnym autorem. Udział habilitantki, w realizacji badań przedstawionych w publikacjach głównego osiągnięcia polegał na:

W pracy nr1: “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. IF 3.022. opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu danych klinicznych, opracowaniu danych, interpretacji analizy statystycznej, opracowaniu wyników, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, odpowiedzi na pytania recenzentów.

W pracy nr2: "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. IF.2.85. 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.

W pracy nr 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. IF 0. dopracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, współtworzeniu manuskryptu, pomocy w odpowiedzi na pytania recenzentów.

W pracy nr 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. IF 5.085 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.

(2).Analiza merytoryczna

Procedura alloHCT obarczona jest ryzykiem powikłań, w tym śmiertelnych, z których we wczesnym okresie potransplantacyjnym dominują powikłania związane z toksycznością kondycjonowania, infekcjami, cytopeniami. Po regeneracji szpiku dawcy pojawiają się dodatkowo powikłania immunologiczne, w tym przede wszystkim choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GVHD). a także infekcje. Istotnym problemem jest utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia i odbudowanie odporności poszczepiennej. W osiągnięciu naukowym dr n.med. Agnieszka Piekarska oceniła wybrane czynniki, które na różnych etapach procesu transplantacyjnego mogą wpłynąć na jego ostateczny wynik.

W publikacji nr 1, w badaniu obserwacyjnym oceniono wynik alloHSCT u 28 chorych na CML po ekspozycji na TKI i nie wykazano ich istotnego wpływu na wynik alloHSCT.

W publikacji nr 2 przeprowadzono 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. Wykazano kolonizację MDRB 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*). 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. Stosowanie metronidazolu korelowało z wyższym wskaźnikiem aGVHD i niższym OS. W analizie wieloczynnikowej, na redukcję OS miały wpływ alloHCT od dawcy niespokrewnionego oraz terapia metronidazolem natomiast odwrotny wpływ miał wiek <40 lat.

W publikacji nr 3 przedstawiono przyczyny rozwoju niedożywienia oraz omówiono, 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. Podkreślono 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. Opisano metody oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźnika BMI, skali NRS 2002 oraz SGA. Kompleksowo podsumowano metody żywienia doustnego, w tym dietę tzw. fortyfikowaną za pomocą doustnych suplementów żywieniowych, metody żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego. W okresie wczesnym po HCT należy jak najdłużej prowadzić żywienie doustne i przy braku przeciwwskazań, podjąć próbę żywienia enteralnego, ponieważ udowodniono, że wpływa to pozytywnie na integralność bariery jelitowej, różnorodność mikrobioty oraz redukcję zakażeń i aGVHD w porównaniu z żywieniem pozajelitowym. Opisano rekomendowaną kaloryczność oraz skład mieszaniny żywieniowej do żywienia pozajelitowego, metody nadzoru nad chorym, w tym zapobiegania hiperglikemii, oraz scharakteryzowano specyficzne składniki

odżywcze o możliwym działaniu protekcyjnym (glutamina) oraz przeciwzapalnym (kwasy omega-3). Przedstawiono także sposoby modyfikacji mikrobioty jelit za pomocą prebiotyków, probiotyków i przeszczepiania mikroflory jelitowej oraz ich możliwy wpływ na infekcje oraz GVHD.

W publikacji nr 4 przedstawiono 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 objęto stan serologiczny przed transplantacją z uwzględnieniem immunizacji dawców, w okresie po alloHSCT a przed szczepieniami, oraz długoterminową obserwację po zakończeniu programu szczepień. Wykazano, że miano anty-HBs >10 mIU/ml u dawców oraz skuteczne szczepienie biorców przed alloHSCT miały wpływ na utrzymywanie się odporności p/HBV 6 miesięcy i 1 rok po alloHSCT. U wszystkich pacjentów po alloHCT, immunizowanych wg zindywidualizowanego schematu 0-1-2-6-(12) miesięcy uzyskano serokonwersję. 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.

Na podstawie powyższych prac, składających się na osiągnięcie naukowe habilitantka postawiła wnioski końcowe i przedstawiła możliwości praktycznego zastosowania wyników badań:

1. 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.

m

2. 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.

3. 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.

4. Szczepienie pacjentów i dawców p/HBV przed alloHCT jest korzystne w wielu aspektach, w tym zapewnia ochronę we wczesnym okresie potransplantacyjnym oraz pozwala 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 reimmunizacji.

III. Analiza formalna i merytoryczna pozostałej działalności naukowo-badawczej

Osiągnięcia naukowo-badawcze dr n.med. Agnieszki Piekarskiej obejmują prace o łącznym **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**). Łączna liczba cytowań wyniosła 98 (bez autocytowań 96): źródło ISI Web of Science Core Collection. Łączna liczba cytowań wyniosła 154 (bez autocytowań 141): źródło Scopus. 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)

m

Poza cyklem prac będących podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego zainteresowania i osiągnięcia badawcze dr n.med. Agnieszki piekarskiej obejmują:

1. 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-przeciwo-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. 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*.

2. We współpracy z innymi ośrodkami w Polsce oraz PALG zagadnienia dotyczące chłoniaków, chemioopornej wznowy po alloHCT ostrej białaczki limfoblastycznej, wznowy lub ryzyka wznowy białaczki szpikowej po alloHCT, skuteczności i toksyczności II wczesnej indukcji wg schematu CLAM, dodania kladrybiny do klasycznego schematu indukcyjnego DA na wyniki leczenia w zależności od statusu mutacji *IDH1/2*.

3. Zagadnienia chorób rzadkich: atypowa przewlekła białaczka szpikowa, choroba Castlemana, nocna napadowa hemoglobinuria

4. Zagadnienia związane z transplantologią komórek krwiotwórczych (mikroangiopatia opieka nad kobietami po transplantacji, suchość jamy ustnej w przebiegu cGVHD,

zespół suchego oka, tolerancja immunologiczna komórek dawcy wobec tkanek i komórek biorecy

5. Powikłania infekcyjnych i możliwości zapobiegania ich rozwojowi u pacjentów hematologicznych i po transplantacji.

IV. Analiza działalności dydaktycznej, współpracy z instytucjami, organizacjami i towarzystwami naukowymi, organizacyjnej oraz działalności popularyzującej naukę

Dr n.med. Agnieszka Piekarska pełni funkcję koordynatora V roku English Division w zakresie przedmiotu hematologii, prowadzi nauczanie (seminaria i ćwiczenia) hematologii oraz transplantacji komórek krwiotwórczych studentów V roku Wydziału Lekarskiego w języku polskim oraz w języku angielskim, prowadzi dydaktykę w zakresie chorób wewnętrznych dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego w języku polskim oraz w języku angielskim. Była członkiem Komitetu Redakcyjnego Egzaminu Testowego z Chorób Wewnętrznych dla V roku English Division w latach 2012-2018, jest opiekunem stażystów podyplomowych, studentów programu Erasmus oraz IFMSA, była opiekunem Koła Naukowego przy Klinice Hematologii i Transplantologii w latach 2004-2006, a od reaktywacji koła naukowego w 2018 roku wspiera pracę koła. Dr n.med. Agnieszka Piekarska była kierownikiem specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych - 2 lekarzy, kierownikiem specjalizacji w dziedzinie hematologii - 2 lekarzy, prowadzi staże specjalizacyjne dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych, w hematologii oraz transplantologii klinicznej.

Dr n.med. Agnieszka Piekarska jest współautorem podręcznika VIL INTERNY Szczeklika 2021: Przeszczepianie komórek krwiotwórczych. Opracowała internetowy program edukacyjnego „Kryteria diagnostyczne oraz strategia leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii”, współredaguje zakładkę dydaktyczną „Transplantologia” oraz od 2016 roku comiesięczne przygotowuje komentarze do publikacji naukowych

dotyczących transplantacji komórek krwiotwórczych dla portalu edukacyjnego - hematoonkologia.pl. Jest konsultantem medycznym polskiego tłumaczenia przewodnika Nocna Napadowa Hemoglobinuria PNH – Przewodnik kieszonkowy (Sarah MacPherson, Jane Mijovic Kondejewski).

Dr n.med. Agnieszka Piekarska bierze czynny udział w krajowych i międzynarodowych zjazdach, na których prezentuje wyniki prac własnych i wygłasza referaty naukowe. Była wykładowcą na następujących 5 konferencjach międzynarodowych.

Dr n.med. Agnieszka Piekarska jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), członkiem Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku (PFOTS), członkiem Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, członkiem European Society for Blood and Marrow Transplantation .

Dr n.med. Agnieszka Piekarska odbyła 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, 9.11-19.12.2017: staż naukowy jako stypendysta Rządu Francuskiego – Laboratoire de Génétique des Hémopathies, Institut Universitaire du Cancer- Oncopole, Toulouse, Francja)

Dr n.med. Agnieszka Piekarska jest recenzentem Acta Haematologica Polonica, Journal of Infectiology. Ponadto uzyskała w 2006 r. zespołową nagrodę Ministra Zdrowia za cykl publikacji dotyczących leczenia chorych na przewlekłą białaczką szpikową oraz zastosowania transplantacji szpiku w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Od 02.2019 roku zaangażowana jest 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 realizowane są projekty związane z cGVHD dotyczące epidemiologii, kryteriów diagnostycznych, problemów socjoekonomicznych, immunoterapii i biomarkerów. Jest

także członkiem zespołu ekspertów: ERS Task Force for the development of ERS/EBMT consensus clinical practice guidelines on pulmonary chronic graft versus host disease.

V. Podsumowanie i wniosek końcowy


Na podstawie przekazanej do opinii dokumentacji stwierdzam, że dr n.med. Agnieszka Piekarska jest dojrzałym i samodzielnym badaczem. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe i pozostały dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n.med. Agnieszki Piekarskiej w pełni uzasadniają starania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dziedzinie medycyna.

W posumowaniu:

1. osiągnięcie naukowe habilitantki pt. „Wybrane czynniki wpływające na wyniki transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych spełnia wymogi formalne i merytoryczne i wnosi istotny wkład w rozwój reprezentowanej dyscypliny naukowej a także ma znaczący aspekt praktyczny
2. Pozostały dorobek naukowy habilitantki jest bogaty, wartościowy i wystarczający
3. Habilitantka posiada duże doświadczenie dydaktyczne i organizacyjne a także umiejętność współpracy naukowej z innymi ośrodkami naukowymi

Moja ocena jest pozytywna i tym samym wnioskuję o dopuszczenie dr n.med. Agnieszki Piekarskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Szczecin, dnia 20.03.2022. r.


KIEROWNIK
Kliniki Hematologii i Transplantologii
Recenzent prof. dr hab. n. med. Barbara Zdziarska

Prof. dr hab.n.med. Barbara Zdziarska