



**Ocena dorobku naukowego**  
**w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Agnieszki Piekarskiej**  
**adiunkta w Klinice Hematologii i Transplantologii UCK, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

**1/ Życiorys zawodowy i naukowy habilitantki**

Dr nauk medycznych Agnieszka Piekarska jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku, który ukończyła w roku 2001 otrzymując dyplom lekarza z wyróżnieniem „Primus Inter Pares”.

W okresie 10.2001 – 09.2002 odbyła staż podyplomowy w SPSK Nr 1 Akademickiego Centrum Klinicznego Akademii Medycznej w Gdańsku. W latach 2003-2006 była doktorantką, w okresie 2006-2019 zatrudniona jako młodszy asystent, starszy asystent i adiunkt, a od 2019 roku jako starszy wykładowca/adiunkt dydaktyczny w Klinice Hematologii i Transplantologii UCK Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W roku 2008 uzyskała stopień doktora nauk medycznych, nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku na podstawie rozprawy doktorskiej nt.: „Wpływ rekonstrukcji immunologicznej na kształtowanie się odporności przeciwwzakaźnej u chorych po przeszczepieniach alogenicznych komórek macierzystych hematopoezy”, której obrona została wyróżniona przez Komisję Doktorską. W roku 2009 zdobyła tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, w 2013 tytuł specjalisty w dziedzinie hematologii, a w 2017 tytuł specjalisty w dziedzinie transplantologii klinicznej.

W okresie 4.11-24.12.2013 odbyła staż kliniczny na Oddziale Hematologii Szpitala Klinicznego Uniwersytetu JW. Goethego we Frankfurcie nad Menem, oraz 2 staże naukowe: jako stypendystka Rządu Francuskiego w Laboratoire d’immunologie, Hôpital Universitaire w Tuluzie (Francja, 4.11-24.12.2003) i jako stypendystka Rządu Francuskiego w Laboratoire de Génétique de Hémopathies, Institut Universitaire du Cancer-Oneopde w Tuluzie we Francji (19.11-19.12.2017)

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku, Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych i członkiem European Society for Blood and Marrow Transplantation.

Całkowity dorobek naukowy obejmuje 41 prac i 35 opublikowanych doniesień zjazdowych o łącznym IF 56,914 i punktacji MEiN 1391. Liczba cytowań wg bazy Scopus wynosi 154 (bez autocytowań 141), a indeks Hirscha – 7. Wyniki swoich badań prezentowała na 11 zjazdach i konferencjach tematycznych w Polsce oraz na 13 kongresach międzynarodowych.

## **2/ Osiągnięcie naukowe nt. „Wybrane czynniki wpływające na wyniki transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych”.**

Do osiągnięcia naukowego włączono 4 prace o łącznej punktacji IF 10,957 i punktacji MEiN 215. Są to:

**1/** Piekarska A, Gil L, Prejzner W, Wiśniewski P, Leszczyńska A, Gniot M, Komarnicki M, Hellmann A.: Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome. *Ann Hematol.* 2015, Nov; 94(11):1891-7. doi: 10.1007/s00277-015-2457-1.

**2/** Sadowska-Klasa A\* , Piekarska A\* Prejzner W, Bieniaszewska M, Hellmann A.: Colonization with multidrug-resistant bacteria increases the risk of complications and a fatal outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2018, Mar; 97(3): 509-517. doi: 10.1007/s00277-017-3205-5

**3/** Kaźmierczak-Siedlecka K.\* Piekarska A.\* Lubieniecka-Archutowska E., Bicz M., Folwarski M., Makarewicz W., Zaucha JM.: Stan odżywienia chorych po transplantacji komórek krwiotwórczych. *Acta Haematol. Pol.* 2019 : vol- 50, nr I , s. 1-9.

**4/** Piekarska A, Wiśniewski P, Lewandowski K, Gil L, Trzonkowski P, Bieniaszewska M, Zaucha JM.: Immune Status Against Hepatitis B in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation- Factors Affecting Early and Long-Lasting Maintenance of Protective Anti-HBs Titers. *Front Immunol.* 2020 Nov; 24; 11:586523. doi: 10.3389/fimmu.2020.586523

We wstępie do omówienia tych publikacji habilitantka nakreśliła przesłanki do podjęcia badań.

Przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHCT) ma obecnie zastosowanie w leczeniu chorych na rozrostowe choroby hematologiczne, wrodzone i nabyte zespoły niewydolności szpiku, u chorych z defektami immunologicznymi oraz w terapii chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) w ściśle określonych sytuacjach klinicznych: postawienie diagnozy w fazie akceleracji CML lub w okresie kryzy blastycznej, a także w razie oporności lub znaczącej oporności na imatynib.

Procedura alloHCT wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań we wczesnym okresie po przeszczepieniu (toksyczność postępowania przygotowawczego, infekcje, cytopenie), po regeneracji szpiku dawcy (powikłania immunologiczne – choroba przeszczep – przeciwko – gospodarzowi, GVHD;

infekcje zależne od deficytów układu odpornościowego). Ważnym problemem w przypadku CML jest wyselekcjonowanie przez imatynib bardziej agresywnych i opornych na leczenie klonów białaczkowych a także zaawansowany wiek chorych poddanych transplantacji. Stosowanie u chorych wysokodawkowej chemioterapii i antybiotyków o szerokim spektrum ich działania doprowadza do uszkodzenia mikrobioty przewodu pokarmowego, co wywołuje różnorodne dysfunkcje pokarmowe prowadzące do niedożywienia chorych zważywszy na towarzyszący katabolizm nowotworowy. Powodzenie procedury transplantacyjnej ocenia się w oparciu o mierniki: całkowite przeżycie (OS); przeżycie wolne od wznowy (RFS); śmiertelność nie związana ze wznową (NRM); przeżycie wolne od wznowy (GRFS) i wolne od GVHD (GVHD-free).

Cel osiągnięcia naukowego habilitantka definiuje jako: wybrane czynniki, które mogą wpłynąć na różnych etapach procesu transplantacyjnego na jego ostateczny wynik a zwłaszcza na chorobowość i NRM po alloHCT.

#### **Ad1.**

W publikacji przedstawiono wyniki 2-ośrodkowego prospektywnego badania wpływu na AlloHCT zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji (TKI2) do kondycjonowania u chorych na CML w różnych fazach rozwoju choroby, u których zastosowano dezatynib i/lub nilotynib. Przeanalizowano OS, NRM, toksyczność narządową, GVHD a także wskaźniki progresji i wznowy. Przeprowadzone badanie wykazało, że użycie TKI2 jako postępowanie przygotowujące do alloHCT jest bezpieczne i właściwe.

#### **Ad2.**

Celem badania była retrospektywna analiza wpływu kolonizacji wieloopornymi bakteriami (MDRB) oraz rodzaju antybiotykoterapii u chorych Kliniki Hematologii i Transplantologii w Gdańsku poddanych procedurze alloHCT w latach 2012-2014.

Analiza objęła 120 pacjentów Kliniki, wśród których u 42,5% stwierdzono kolonizację MDRB u chorych przyjmowanych na Oddział Transplantacyjny lub w czasie ich hospitalizacji.

Najczęstszym patogenem MDRB wywołującym infekcje była *K. pneumoniae* wytwarzająca  $\beta$ -laktamazy. Zakażenia występowały głównie w okresie agranulocytozy, u pacjentów z ostrą postacią GVHD oraz u chorych > 40 r. ż. Kolonizacja MDRB miała ujemny wpływ na OS-2 lata po HCT oraz śmiertelność związaną z infekcjami. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że na redukcję OS wpływ miały: alloHCT od dawcy niespokrewnionego oraz terapia metronidazolem a pozytywnie wpływał wiek <40 lat.

### **Ad3.**

Jest to praca poglądowa przygotowana w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje habilitantki, która uznała właściwie prowadzone optymalne leczenie żywieniowe za ważny aspekt opieki po przeszczepieniu szpiku przy współpracy specjalisty dietetyki i farmaceutów szpitalnych

W publikacji przedstawiono przyczyny niedożywienia u chorych poddanych HCT oraz wpływ stanu odżywienia na wyniki transplantacji, a także zaprezentowano kryteria rozpoznawania niedożywienia i metody oceny stanu odżywienia. W oddzielnym podrozdziale omówiono żywienie drogą doustną, żywienie dojelitowe i żywienie pozajelitowe. Porównano preparaty wybranych doustnych suplementów żywieniowych oraz preparaty stosowane w żywieniu pozajelitowym. Opisano rekomendowaną kaloryczność i skład mieszaniny żywieniowej do żywienia pozajelitowego, metody nadzoru nad chorym oraz metody modyfikacji mikrobioty jelit za pomocą prebiotyków, probiotyków i przeszczepienia mikroflory jelitowej.

### **Ad4.**

Z uwagi na sygnalizowane we wstępie problemy wynikające z dysfunkcji układu immunologicznego i następowych powikłań infekcyjnych po alloHCT oraz utraty odporności poszczepiennej, habilitantka zaplanowała i przeprowadziła prospektywne badania analizy stanu serologicznego chorych przed alloHCT z uwzględnieniem immunizacji dawców, po alloHCT a przed szczepieniami oraz w trakcie długoterminowej obserwacji po zakończeniu programu szczepień.

Przeprowadzone badanie wykazało, że szczepienie przeciwko HBV chorych, a także dawców szpiku przed HCT daje dobry efekt w wielu aspektach włączając w to ochronę we wczesnym okresie potransplantacyjnym.

Przeprowadzona analiza publikacji zaliczonych do osiągnięcia naukowego wskazuje, że stanowią one spójny cykl dotyczący badań poświęconych zdefiniowaniu czynników wpływających na powodzenie transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych. W 2 pracach zamieszczonych w wysokopunktowanych czasopismach (1 i 4) habilitantka jest pierwszą autorką, a w 2 pozostałych drugą współautorką równorzędną. Swój wkład w przeprowadzenie badań oraz powstanie manuskryptu w pracy 1 i 4 habilitantka opisuje jako: opracowanie koncepcji pracy, zebranie danych klinicznych i materiału biologicznego, prowadzenie chorych na oddziale i w poradni transplantacyjnej, zebranie i opracowanie danych, interpretacja analizy statystycznej, opracowanie wyników, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu i odpowiedzi na pytania recenzentów.

Na podkreślenie zasługuje osobiste zaangażowanie habilitantki w części laboratoryjnej projektu 4, szczególnie że były to wysoce specjalistyczne badania z zakresu immunologii.

Jej rola w powstaniu publikacji 2 i 3 jest równie znacząca i ważna: współtworzenie koncepcji pracy i współudział w zbieraniu danych klinicznych, ich opracowywaniu, interpretacji analizy statystycznej i współtworzenie manuskryptu.

Pragnę zwrócić uwagę na publikację nr 3, która została zamieszczona w *Acta Haematologica Polonica* i ukazała się w języku polskim, z racji wagi poruszonego tam zagadnienia wpływu niedożywienia na wyniki procedury alloHCT i wkład dr Piekarskiej w popularyzację tego zagadnienia wśród polskich lekarzy.

Podsumowując osiągnięcie naukowe jestem przeświadczona, że badania zaprezentowane w analizowanych publikacjach stanowią istotny wkład w rozwój hematologii klinicznej, bowiem wynikają z codziennych doświadczeń dr n med. Agnieszki Piekarskiej i jej troski o skuteczność przeprowadzonych procedur alloHCT obarczonych ryzykiem wystąpienia różnych powikłań w tym także śmiertelnych. Zarysowane we wstępie najbardziej istotne problemy z jakimi borykają się lekarze hematolodzy-transplantolodzy znalazły swój wyraz w badaniach naukowych poświęconych problematyce właściwego przygotowania chorych do alloHCT (kondycjonowanie), zagadnieniu powstawania opornych szczepów bakterii, niedożywienia chorych poddanych alloHCT i odpowiedniego szczepienia przeciwko Hepatitis B.

### **3/ Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze.**

Habilitantka ujęła swoją tematykę badawczą w 3 główne kierunki, które były wynikiem szerokiej współpracy dr Piekarskiej (jako aktywnego klinicznie hematologa) z klinikami i kilkoma jednostkami naukowymi Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz z hematologami tworzącymi Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG).

#### **A/ Hematologiczne choroby nowotworowe i nienowotworowe.**

Wśród 11 publikacji zaliczonych do tej grupy tematycznej 2 dotyczyły chłoniaków (w 1 z prac jest pierwszym autorem), 4 przedstawiają badanie zastosowania niestandardowych terapii pomostowych umożliwiających wykonanie ratunkowej procedury alloHCT (w 1 z nich dr Piekarska jest pierwszą autorką), w 1 oceniono efekt dodania kladrybiny do klasycznego schematu indukującego DA (daunorubicyna, cytorabina) na wyniki leczenia pacjentów z mutacją *IDH2*, 2 prace poświęcono chorobom rzadkim (atypowa przewlekła białaczka szpikowa, choroba Castlemana) a 2 publikacje dotyczyły nocnej napadowej hemoglobinurii (w jednej z nich o charakterze poglądowym habilitantka jest pierwszą autorką).

## **B/ Transplantacje alogeniczne komórek krwiotwórczych.**

Na bazie kilku projektów naukowych realizowanych w ramach prac Sekcji ds. Transplantacji PALG oraz grup roboczych EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) powstało 12 publikacji, przy czym dr Piekarska jest pierwszą autorką w 2 z nich, w 3 – drugą współautorką. Publikacje dotyczyły różnych ważnych klinicznie zagadnień u dorosłych poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych, a mianowicie: mikroangiopatia związana z transplantacją, opieka nad kobietami po transplantacji z uwagi na możliwość toksycznego wpływu kondycjonowania na jajniki, problem suchości jamy ustnej w przebiegu przewlekłej GVHD, zespołu suchego oka jako efektu reakcji immunologicznej skierowanej na komórki gruczołów łzowych i aparat ochronny oka, roli subpopulacji limfocytów T w rozwoju tolerancji immunologicznej komórek dawcy wobec tkanek i komórek biorcy. 2 publikacje, gdzie dr Piekarska jest 1. i 2 współautorem dotyczyły oceny stanu psychicznego pacjentów poddanych alloHCT i wsparcia psychologicznego dla tych osób.

## **C/ Powikłania infekcyjne u pacjentów hematologicznych i po transplantacji komórek krwiotwórczych.**

Prace dotyczące powikłań infekcyjnych i możliwości zapobiegania ich rozwojowi realizowano we współpracy z Politechniką Gdańską, Pracownią Badań Genetycznych w Poznaniu, z polskimi towarzystwami naukowymi oraz w ramach prac PALG. Powstało 8 publikacji (w jednej dr Piekarska jest pierwszą autorką i w jednej – drugą współautorką). Udało się zidentyfikować geny kodujące czynniki wirulencji szczepu bakterii *E. coli* kolonizującej pacjenta, zaproponowano wartość progową dla liczby kopii wirusa cytomegalii (CMV) wskazujących na replikację wymagającą włączenia terapii przeciwwirusowej. W kolejnych publikacjach ogłoszono zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia infekcji u pacjentów hematologicznych i po transplantacji oraz zalecenia postępowania w infekcjach grzybiczych, dane dotyczące profilu infekcji po HCT, opisano przypadki rzadkich grzybic wywołanych przez *Mucor* oraz dokonano analizy profilu zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym poddanych procedurze konsolidacji wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą infuzją autologicznych komórek krwiotwórczych.

Prace opublikowano w czasopismach zagranicznych: *Oncology Research and Treatment*, *Transplantation Proceedings*, *European Journal of Hematology*, *Leukemia & Lymphoma*, *Scientific Reports*, *Hematological Oncology*, *Journal of Thoracic Disease*, *Blood Marrow Transplantation*, *Annals of Hematology*, *Journal of Stomatology*, *Journal of Applied Genetics* oraz w czasopismach polskich - *Acta Haematologica Polonica*, *Hematologia*, *Nowa Stomatologia*, *Klinika Oczna*, *Współczesna Onkologia*, *Folia Histochemica et Cytobiologica*.

Podsumowując całość dorobku naukowego dr Agnieszki Piekarskiej należy stwierdzić, że tematyka badawcza habilitantki ma ścisły związek z wykonywanym zawodem lekarza hematologa-transplantologa. Osiągnięcie naukowe dotyczy oceny uwarunkowań powodzenia przeszczepienia komórek krwiotwórczych u chorych poddanych alloHCT. Pozostałe publikacje przedstawiające problemy angażujące uwagę habilitantki wynikają z codziennej praktyki lekarza hematologa-transfuzjologa, których poznanie, zrozumienie i rozwiązanie wymaga współpracy z różnymi specjalistami medycyny, a także wsparcia warsztatu badawczego laboratoriów.

#### **4/ Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne**

Habilitantka sprawowała opiekę naukowo-dydaktyczną nad studentami: pełniła funkcję koordynatora English Division w zakresie hematologii, prowadziła zajęcia z hematologii, transplantologii i chorób wewnętrznych dla studentów Wydziału Lekarskiego w języku polskim i angielskim. Była opiekunem Koła Naukowego przy Klinice Hematologii i Transfuzjologii UM w Gdańsku. Była kierownikiem specjalizacji 2 lekarzy w zakresie chorób wewnętrznych i 2 lekarzy specjalizujących się w hematologii.

Była Członkiem Komitetu Redakcyjnego Egzaminu Testowego z Chorób Wewnętrznych dla studentów English Division, sprawowała opiekę nad stażami podyplomowymi, studentami programu Erasmus oraz IFMSA. Prowadziła staże specjalizacyjne dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych, w hematologii i transplantologii klinicznej. Jako członek European Society for Blood and Marrow Transplantation realizowała projekty badawcze z grupą roboczą Transplant Complications WP EBMT oraz Infections Diseases WP EBMT.

Jako członek Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych była zaangażowana w pracę Sekcji ds. Zakażeń, Sekcji Transplantacyjnej i Sekcji ds. Ostrego Białaczek Limfoblastycznych oraz w opracowanie aktualnego protokołu leczenia białaczek limfoblastycznych, rekomendacji dotyczących profilaktyki i leczenia zakażeń u pacjentów hematologicznych i po transplantacji komórek krwiotwórczych oraz w realizację projektów naukowo-badawczych.

#### **5/ Wniosek końcowy**

Przeprowadzona analiza dorobku naukowego dr Agnieszki Piekarskiej wskazuje, że publikacje wytypowane jako osiągnięcie naukowe a także pozostałe prace prezentują problemy dotyczące kliniki procedury HCT, których zrozumienia i rozwiązania poszukiwała habilitantka uczestnicząc w programach badawczych opartych na nowoczesnym warsztacie badań laboratoryjnych.

Dr Agnieszka Piekarska jest dojrzałym naukowcem zdolnym do samodzielnego stawiania hipotez, planowania badań, ich skrupulatnej realizacji, zarządzania zespołem badawczym, cechuje ją


umiejętność analizy i interpretacji uzyskanych wyników badań. Jej obserwacje poczynione w długoletniej pracy z chorymi kwalifikowanymi do przeszczepień, poddany procedurze przeszczepienia komórek krwiotwórczych i związane z walką o powodzenie procedury przeszczepienia są niezwykle cenne i niejednokrotnie są podstawą do wypracowania nowych metod terapii.

Na podkreślenie zasługuje zaangażowanie dr Agnieszki Piekarskiej w szeroką działalność dydaktyczną skierowaną do studentów medycyny polsko- i anglojęzycznych, studentów członków Koła Naukowego Studenckiego, lekarzy specjalizujących się w zakresie chorób wewnętrznych, hematologii i transplantologii.

Biorąc pod uwagę całokształt dorobku naukowego i osiągnięć dydaktyczno-organizacyjnych uważam, że dr n. med. Agnieszka Piekarska spełnia wymogi formalne i merytoryczne, aby ubiegać się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Piekarskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

23.03.2022

  
Prof. dr hab. Danuta Rość  
prof. dr hab. Danuta Rość  
specjalista chorób wewnętrznych  
hematolog, patofizjolog  
85-794 Bydgoszcz, ul. Osiedlowa 3/79