

Recenzja osiągnięcia naukowego pt. „Wybrane czynniki wpływające na wyniki transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych” oraz aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej dr med. Agnieszki Piekarskiej, adiunkta w Klinice Hematologii i Transplantologii UCK, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Podstawowe dane o Kandydatce

Dr med. Agnieszka Piekarska ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku w roku 2001 uzyskując dyplom lekarza z wyróżnieniem '*Primus Inter Pares*'. Po odbyciu stażu podyplomowego, w latach 2003 – 2003 była doktorantką w Klinice Hematologii i Transplantologii, SPSK nr 1 ACK Akademii Medycznej w Gdańsku. Następnie została zatrudniona w Klinice Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK), Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, początkowo w latach 2006 – 2009 jako młodszy asystent, później w latach 2010 – 2018 na stanowisku adiunkta i starszego asystenta a od roku 2019 do chwili obecnej pracuje jako starszy wykładowca/adiunkt dydaktyczny w tej jednostce. W roku 2008 uzyskała tytuł doktora nauk medycznych (obrona z wyróżnieniem), nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku. Tytuł rozprawy doktorskiej: '*Wpływ rekonstrukcji immunologicznej na kształtowanie się odporności przeciwwzakaźnej u chorych po przeszczepieniach alogenicznych komórek macierzystych hematopoezy*'. Jest specjalistą chorób wewnętrznych (od 2009), hematologii (od 2013) i transplantologii klinicznej (od 2017). W trakcie pracy zawodowej odbyła trzy staże w zagranicznych ośrodkach naukowych i akademickich: w roku 2003 jako stypendysta Rządu Francuskiego w *Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Universitaire Ranguel, Toulouse, Francja*; w roku 2012 - staż kliniczny na Oddziale Hematologii, Szpital Kliniczny Uniwersytetu J W Goethe we Frankfurcie nad Menem i w roku 2017 - staż naukowy jako stypendysta Rządu Francuskiego w *Laboratoire de Génétique des Hémapathies, Institut Universitaire du Cancer-Oncopole, Toulouse, Francja*.

Dr Agnieszka Piekarska aktywnie działa w towarzystwach naukowych, szczególnie chciałabym podkreślić jej działalność w grupie roboczej *Transplant Complications WP EBMT* oraz *Infectious Diseases WP EBMT European Society for Blood and Marrow*

Transplantation (EBMT). Jest 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 pracuje nad konsensusem dotyczącym płucnej postaci przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (cGVHD). Jest obecnie zaangażowana w realizację dwóch projektów *Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention – survey of clinical practice in EBMT centers. A study from the Transplant Complications Working Party (TCWP) of EBMT* oraz *IDWP-EBMT survey on the management of Clostridioides difficile infections in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Od 02.2019 roku dr Agnieszka Piekarska uczestniczy w realizacji projektów dotyczących epidemiologii, kryteriów diagnostycznych, problemów socjoekonomicznych, immunoterapii i biomarkerów cGVHD w ramach COST Action CA17138 *Eurograft Integrated European Network on Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)*.

Osobiście mam przyjemność współpracować z dr Agnieszką Piekarską w ramach Sekcji ds. Zakażeń PALG, ale jest ona również aktywnym członkiem Sekcji Transplantacyjnej oraz Sekcji ds. ostrych białaczek limfoblastycznych. Uczestniczy zarówno w realizacji projektów naukowo-badawczych jak również w opracowywaniu rekomendacji PALG.

Dr med. Agnieszka Piekarska jest Członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) i Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku (PFOTS)

Ocena osiągnięcia naukowego: „Wybrane czynniki wpływające na wyniki transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych” (zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy)

Osiągnięcie naukowe obejmuje cykl 4 publikacji (3 prace oryginalne i 1 praca poglądowa) o łącznym IF: 10.957, punktacja MNiSW - 215. Dr Agnieszka Piekarska jest pierwszym autorem w każdej publikacji. W każdej z nich jej wkład jest bez wątpienia wiodący i obejmuje m. in. koncepcję pracy, interpretację analiz statystycznych i napisanie/współtworzenie manuskryptów. Tematyka prac jest niezmiernie istotna z punktu widzenia klinicznego. Procedura alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (alloHCT) stanowi szansę na wyleczenie

określonych nowotworowych oraz nienowotworowych chorób hematologicznych, obciążona jest jednak licznymi powikłaniami. Chorobowość i śmiertelność związane z samą procedurą wpływają w istotny sposób, obok nawrotu choroby podstawowej na niepowodzenie leczenia. Z powyższych względów identyfikacja czynników, które mogą mieć wpływ na ostateczny wynik transplantacji pozwoliłaby w bardziej optymalny sposób zarówno kwalifikować chorych do alloHCT jak i prowadzić opiekę po zabiegu, W pierwszej publikacji cyklu (*Ann Hematol.* 2015) autorzy oceniali wpływ wcześniejszego stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (IKT) na wyniki alloHCT u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML). Od kilkunastu lat ta grupa leków stanowi standard leczenia CML, a alloHCT wykonywana jest jedynie u wąskiej grupy chorych u których nie powiodło się leczenie IKT z powodu oporności, nietolerancji lub progresji choroby do fazy akceleracji lub ostrej białaczki. Są to obecnie sytuacje rzadkie, ale alloHCT jest jedyną opcją stwarzającą szansę poprawy rokowania u chorych na CML po niepowodzeniu leczenia ITK. Dr Piekarska i współpracownicy na podstawie oceny 28 chorych na CML poddanych alloHCT wykazali, że procedurę można bezpiecznie przeprowadzić u chorych po wcześniejszym leczeniu ITK 2. generacji. W przypadku kryzy blastycznej przed kwalifikacją do alloHCT należy dążyć do zmniejszenia klonu białaczkowego i doprowadzić do fazy przewlekłej CML.

Tematem drugiej pracy opublikowanej w *Ann Hematol* w roku 2018 jest ocena wpływu kolonizacji bakteriami wieloopornymi (*multidrug-resistant bacteria*; MDRB) na wyniki transplantacji. Przeprowadzono analizę 120 chorych poddanych alloHCT w latach 2012-2014 i wykazano, że kolonizacja ma negatywny wpływ na całkowite przeżycie po alloHCT i śmiertelność związaną z zakażeniami. Kolonizacja stanowi najbardziej prawdopodobne źródło zakażeń w czasie neutropenii, w związku z czym informacja o wcześniejszej kolonizacji powinna być kluczowa przy wyborze empirycznej antybiotykoterapii. Kolejnym ważnym wnioskiem jest opisany przez autorów związek między stosowaniem metronidazolu a częstym występowaniem ostrej GVHD.

Trzecia praca cyklu opublikowana w *Acta Hematol Pol* w roku 2019 to artykuł przeglądowy dotyczący leczenia żywieniowego - bardzo ważnego w aspekcie opieki potransplantacyjnej. W pracy opisano metody żywienia doustnego i dojelitowego oraz pozajelitowego, przedstawiono zasady prawidłowej oceny stanu odżywienia oraz

odpowiednie dopasowania drogi, kaloryczności i składu żywienia. Praca została przygotowana wspólnie ze specjalistą dietetyki oraz farmaceutami szpitalnymi.

Ostatnia, czwarta praca cyklu dotyczy powikłań infekcyjnych związanych z procedurą alloHCT. Autorzy przeprowadzili prospektywną analizę pacjentów z naturalnie nabytą odpornością przeciw HBV oraz poddanych zindywidualizowanemu cyklowi szczepień p/HBV po alloHCT (0 – 1 – 2 – 6 – 12 miesięcy) i wykazali, że szczepienie dawców przeciw HBV wpływa na lepszą odpowiedź u biorców przeszczepu. Podwójne dawki szczepionki należy rozważyć u chorych nie immunizowanych przed HCT. U chorych słabo odpowiadających należy stosować zintensyfikowany program szczepień.

Podsumowując, moja ocena osiągnięcia naukowego jest bardzo wysoka, zarówno w odniesieniu pod podjętego, bardzo aktualnego klinicznie tematu jak i uzyskanych wyników w odniesieniu do poprawy wyników allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych i poprawy jakości życia chorych. Dr med. Agnieszka Piekarska odegrała niewątpliwie wiodącą rolę w opracowaniu koncepcji wszystkich projektów, ich przeprowadzeniu oraz przygotowaniu manuskryptów.

Ocena działalności naukowej

Dorobek naukowy dr med. Agnieszki Piekarskiej zgodnie z analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego obejmuje (poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego) 33 pełnotekstowe publikacje, w tym 13 prac oryginalnych w czasopismach z IF, 11 prac oryginalnych w czasopismach bez IF oraz 8 prac poglądowych/kazuistycznych i 1 list do redakcji. O wysokim poziomie naukowym prac świadczy ich publikacja w czasopismach hematologicznych, takich jak: *Bone Marrow Transp* (IF-4,7), *Hematol Oncol* (3,4), *Sci Rep* (3,99). Indeks Hirscha Habilitantki według wynosi 6, a liczba cytowań (bez autocytowań) według *Web of Science* wynosi 96. Wyrazem dużej aktywności naukowej Habilitantki jest również jej czynny udział w wielu zagranicznych i polskich i konferencjach naukowych. Dr Piekarska jest autorem i współautorem 35 komunikatów naukowych, w tym 8 prezentowanych na zjazdach zagranicznych i 27 na zjazdach krajowych. Habilitantka wygłosiła pięć wykładów plenarnych na konferencjach międzynarodowych. O dynamicznym rozwoju naukowym Habilitantki w

ostatnim czasie świadczy fakt, że większość publikacji w Jej dorobku powstała po uzyskaniu stopnia doktora, IF prac opublikowanych po doktoracie wynosi 51,271 (przed doktoratem 5,643).

Ocena aktywności naukowej (poza cyklem publikacji, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy)

Dorobek naukowy dr med. Agnieszki Piekarskiej obejmuje publikacje z dziedziny hematologii i transplantacji komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem powikłań infekcyjnych. Najważniejszą, w mojej opinii, część dorobku naukowego Habilitantki stanowią prace dotyczące diagnostyki, profilaktyki i leczenia zakażeń u pacjentów hematologicznych, w tym pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych. Dr Agnieszka Piekarska aktywnie działa w Sekcji Infekcyjnej PALG jest współautorką zaleceń dotyczących szczepień zarówno u chorych poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych, jak i ogólnie chorych hematologicznych (*Acta Haematol. Pol.* 2017; *Acta Haematol. Pol.* 2018) oraz zaleceń postępowania w infekcjach grzybiczych (*Acta Haematol. Pol.* 2020). Warto zwrócić uwagę na wartościowe prace, które powstały w ramach współpracy między polskimi ośrodkami transplantacyjnymi dotyczące istotnych różnic w profilu zakażeń po transplantacji między dziećmi i dorosłymi pacjentami (*Ann. Hematol.* 2019), profilu zakażeń u chorych na szpiczaka poddawanych autoHCT (*Transplant. Proc.* 2020) oraz rzadkich grzybic wywołanych przez *Mucor*. (*Acta Haematol. Pol.* 2020). W kolejnej pracy, która powstała we współpracy z Politechniką Gdańską opisano przypadek pacjenta z nawracającą bakteriami w czasie aplazji po chemioterapii i zidentyfikowano geny *papC*, *sfa*, *usp* and *cnf1*, kodujące czynniki wirulencji szczepu bakterii *E. coli* kolonizującej pacjenta, które ułatwiały jej translokację (*J. Appl. Genet.* 2017).

Drugim ważnym tematem publikacji dr med. Agnieszki Piekarskiej są transplantacje alogenicznych komórek krwiotwórczych, szczególnie w aspekcie rozpoznawania i leczenia powikłań, zwłaszcza związanych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD). Warto podkreślić, że część z tych publikacji powstała w ramach realizacji projektów Sekcji ds./ Transplantacji PALG oraz grup roboczych EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*). Efektem badań jest opracowanie i przedstawienie klinicznej praktyki dotyczącej mikroangiopatii związanej

z transplantacją (*Bone Marrow Transplant*. 2019). Kolejną pracą również dotyczącą opieki nad chorymi po transplantacji jest przedstawienie własnych doświadczeń ośrodka gdańskiego dotyczących rozpoznawania i leczenia ginekologicznych powikłań po alloHCT (*Ann. Hematol.* 2020). Wspólnie z ginekologami Habilitantka opracowała zalecenia dotyczące opieki nad kobietami po transplantacji szczególnie pod kątem ginekologicznych objawów przewlekłej GVHD oraz wtórnych nowotworów (*Acta Haematol. Pol.* 2019). Habilitantka uczestniczyła również w badaniach nad innymi powikłaniami w przebiegu cGVHD, jak zespół suchości jamy ustnej w przebiegu cGVHD (*J. Stomatol.* 2011; *J. Stomatol.* 2014; *Nowa Stomatol.* 2016) oraz zespół suchego oka. Dr med. Agnieszka Piekarska uczestniczyła w tworzeniu wytycznych „Zapobieganie i leczenie ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka”, które powstały we współpracy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiego Towarzystwa Okulistycznego i Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego oraz konsensusu dotyczącego stosowania miejscowego cyklosporyny (*Klin. Oczna* 2020).

Przedmiotem zainteresowań Habilitantki są również zagadnienia dotyczące immunologii transplantacyjnej. Jest ona autorką projektu, którego celem była optymalizacja protokołu cytometrycznego do oceny limfocytów T-regulatorowych we krwi obwodowej. Projekt po uzyskaniu finansowania od Rządu Francuskiego został zrealizowany w Centrum *Oncopole* w *Toulouse* (*Folia Histochem. Cytobiol.* 2021 Jun 7). Zaproponowany przez Habilitantkę panel 9 markerów powierzchniowych został następnie zwalidowany w grupie zdrowych ochotników oraz chorych z cGVHD w UCK w Gdańsku i ma zostać wykorzystany do badań wieloośrodkowych prowadzonych w ramach Sekcji Transplantacyjnej PALG dotyczących terapii pacjentów z cGVHD.

Pozostałe publikacje dr med. Agnieszki Piekarskiej dotyczą nowego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w nowotworowych i nienowotworowych chorobach hematologicznych. Szczególnie wartościowe są moim zdaniem prace odnoszące się do nowotworów układu krwiotwórczego. Habilitantka uczestniczyła w wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy PALG, w którym oceniano skuteczność i toksyczność II wczesnej indukcji wg schematu CLAM. W badaniu wykazano, że intensyfikacja leczenia w 14 dobie cyklu u chorych z odsetkiem blastów >10% w szpiku pozwoliła na uzyskaniu wyższego wskaźnika całkowitych remisji, co prowadziło do

poprawy przeżycia m.in. poprzez umożliwienie przeprowadzenia alloHCT. Wyniki badania zostały zakwalifikowane w 2016 roku do prezentacji w trakcie sesji ustnej zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) i opublikowane w *Leuk. Lymphoma* 2020. W drugim projekcie PALG, w którym uczestniczyła Habilitantka wykazano w analizie wieloczynnikowej że zastosowanie schematu DAC poprawia przeżycie pacjentów z mutacją *IDH2*. (*Sci Rep.* 2021).

Dr med. Agnieszka Piekarska brała udział w badaniach dotyczących leczenia azacytydyną chorych ze wznową lub ryzykiem wznowy ostrej białaczki szpikowej po alloHCT. Wykazano korzyść z zastosowania terapii, szczególnie jako pomostu do drugiej alloHCT. (*Eur. J. Haematol.* 2021). Habilitantka opisała również nowatorską metodę leczenia chemo-opornej wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej po alloHCT za pomocą niestandardowej terapii składającej się m.in. z nilotynibu co umożliwiło uzyskanie remisji białaczki i przeprowadzenie 2. alloHCT (*Oncol. Res. Treat.* 2018).

Warto również wspomnieć o badaniach nad chorobami rzadkimi, w których uczestniczyła Habilitantka, takimi jak atypowa przewlekła białaczka szpikowa (*Hematol. Oncol.* 2018), chorobą Castlemana (CD; *Castleman disease*) (*J. Thorac. Dis.* 2019) czy nocna napadowa hemoglobinuria (PNH; *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*). Dr med. Agnieszka Piekarska jest pierwszą autorką bardzo wartościowej pracy przeglądowej dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat PNH (*Hematologia* 2020) oraz współautorką pracy oryginalnej w której opisano polskie doświadczenia stosowania alloHCT w leczeniu PNH (*Biol. Blood Marrow Transplant.* 2020).

W mojej opinii dorobek naukowy dr med. Agnieszki Piekarskiej stanowi istotny wkład w rozwój nowych metod rozpoznawania i leczenia powikłań alloHCT, szczególnie GVHD oraz powikłań infekcyjnych jak również nowych metod leczenia nowotworowych i nienowotworowych chorób hematologicznych, czego najlepszym wyrazem są publikacje wyników badań w renomowanych czasopismach hematologicznych. Chciałabym podkreślić, że wiele z nich było realizowane w ramach wielośrodkowych projektów PALG i EBMT. Całość dorobku naukowego Habilitantki wskazuje na umiejętność tworzenia i konsekwentnej realizacji projektów naukowych o wysokiej wartości poznawczej.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Dr med. Agnieszka Piekarska jest nauczycielem akademickim, prowadzi zajęcia (seminaria i ćwiczenia) z zakresu hematologii oraz transplantacji komórek krwiotwórczych dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego w języku polskim oraz w języku angielskim (*English Division*) Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz z zakresu chorób wewnętrznych dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego w języku polskim oraz w języku angielskim (*English Division*). Pełni ponadto funkcję koordynatora V roku *English Division*. W latach 2012-2018 była członkiem Komitetu Redakcyjnego Egzaminu Testowego z Chorób Wewnętrznych dla V roku *English Division*. Prowadzi opiekę nad stażystami podyplomowymi, studentami programu Erasmus oraz IFMSA. Zajmowała się opieką nad Kołem Naukowym przy Klinice Hematologii i Transplantologii w latach 2004-2006, obecnie ponownie od roku 2018 roku aktywnie uczestniczy w jego pracach.

Była kierownikiem specjalizacji 2 lekarzy w dziedzinie chorób wewnętrznych oraz 2 lekarzy w dziedzinie hematologii. Sprawuje ponadto opiekę nad lekarzami odbywającymi staż podyplomowy, prowadzi staży specjalizacyjnych dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych, w hematologii oraz transplantologii klinicznej.

Dr med. Agnieszka Piekarska konsultowała medycznie polskie tłumaczenie przewodnika kieszonkowego Nocna Napadowa Hemoglobinuria PNH – (Sarah MacPherson, Jane Mijovic Kondejewski 2017), opracowała internetowy program edukacyjny pt. „Kryteria diagnostyczne oraz strategia leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii” a od 2016 roku comiesięczne przygotowuje komentarze do publikacji naukowych dotyczących transplantacji komórek krwiotwórczych dla portalu edukacyjnego - www.hematoonkologia.pl. Jest ponadto współautorką podręcznika VI.L INTERNY Szczeklika 2021: Przeszczepianie komórek krwiotwórczych

Dr med. Agnieszka Piekarska była członkiem komitetu organizacyjnego 20 Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Gdańsk, 2003.

Wniosek końcowy

W podsumowaniu opinii stwierdzam, że dr med. Agnieszka Piekarska spełnia kryteria stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. (Dz. U. z 2021r. poz. 478 z późn. zm.) Wysoko oceniam zarówno cykl publikacji stanowiący osiągnięcie naukowe Habilitantki, jak i całokształt jej działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej. Pragnę podkreślić, że Habilitantka jest cenionym specjalistą w hematologii, transplantologii a także powikłań infekcyjnych wynikających z chorób hematologicznych lub ich leczenia. Na uznanie zasługuje również Jej wkład i zaangażowanie w działalność PALG oraz praca w grupach roboczych EBMT. Uważam, że dr med. Agnieszka Piekarska posiada pełne kwalifikacje do prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej i z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

25. 05. 2022

Iwona Hus
Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus
Specjalista chorób wewnętrznych
Hematolog
7471130