

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Markiewicz
Zakład Hematologii, Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
Klinika Hematologii KSW nr 1 w Rzeszowie

Rzeszów, 08.03.2021

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Pruszczyk pt. „*Ocena czynników wpływających na wyniki pobrań komórek krwiotwórczych od niespokrewnionych dawców*”

wykonanej w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM w
Warszawie pod kierunkiem dr hab. n. med. Emiliana Snarskiego

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest szeroko stosowaną metodą dającą w wielu przypadkach jedyną szansę wyleczenia. Źródłem komórek do przeszczepienia allogenicznego w około 85% przypadków jest krew obwodowa. Dlatego w pełni uzasadnione jest podjęcie przez lek. Katarzynę Pruszczyk badań czynników mogących mieć wpływ na skuteczność mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku do krwi obwodowej i na efektywność ich kolekcji. Badania nie stanowiły eksperymentu medycznego, w związku z czym nie wymagały uzyskania zgody właściwej Komisji Bioetycznej.

Rozprawa doktorska stanowi zbiór dwóch opublikowanych i powiązanych tematycznie oryginalnych artykułów naukowych. Sumaryczny współczynnik wpływu Impact Factor (IF) tych prac wynosi 3,632 a suma punktów MNiSW wynosi 110. Doktorantka jest pierwszym autorem obydwu prac zbioru.

Rozprawa liczy łącznie 51 stron, z czego same prace zajmują 10 stron, a 24 strony stanowią oświadczenia Komisji i współautorów prac. Wśród tych ostatnich brakuje oświadczenia współautora pracy „*Prior blood donations....*” opublikowanej w *Vox Sanguinis* w 2019 r., Roiya Farhan, którego udział w jej powstaniu najpewniej pokrywa się z wymiarem 3% (brakujących do pełnych 100%).

Rozprawa zawiera krótki, półstronicowy wstęp teoretyczny, w którym przytoczono 9 pozycji aktualnej literatury światowej związanej z badaniami czynników wpływających na skuteczność mobilizacji komórek krwiotwórczych lub na wydajność

aferezy, takich jak płeć, wiek, wskaźnik masy ciała, palenie tytoniu i parametry morfologiczne krwi obwodowej dawcy.

W dalszej części rozprawy Doktorantka zwięźle przedstawiła założenia i cel podjętych badań, który stanowiło zbadanie wpływu różnych czynników, w tym dwóch dotychczas niezbadanych:

1. powtarzanej stymulacji układu krwiotwórczego u honorowych dawców krwi, oraz
 2. pory roku, w jakiej wykonywana jest procedura kolekcji
- na mobilizację i skuteczność pobrania komórek krwiotwórczych oraz na jakość uzyskanego materiału.

W analizie statystycznej Doktorantka zastosowała właściwe metody.

W pierwszej publikacji, opublikowanej w *Vox Sanguinis* w 2019 r., Doktorantka prospektywnie oceniła wpływ powtarzanej stymulacji układu krwiotwórczego związanej z honorowym dawstwem krwi na wyniki mobilizacji i separacji macierzystych komórek krwiotwórczych. Grupę badaną stanowiło 153 niespokrewnionych dawców, wśród których ponad 1/3 stanowili honorowi krwiodawcy którzy co najmniej jednokrotnie oddali krew w okresie 15 lat poprzedzających badanie. Doktorantka wykazała, że wywiad krwiodawstwa nie miał wpływu na wyniki mobilizacji i separacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Jednocześnie wykazała, że częstsze oddawanie krwi w okresie 2 lat lub 5 lat poprzedzających mobilizację zmniejszyło prawdopodobieństwo konieczności wykonania drugiej leukaferozy, ale znaczenie tego spostrzeżenia nie jest pewne wobec małej liczby dawców w badanej grupie którzy wymagali drugiej leukaferozy. Ponadto Doktorantka potwierdziła raportowany również przez innych autorów wpływ płci (lepszą mobilizację komórek krwiotwórczych u mężczyzn), natomiast nie potwierdziła wpływu palenia papierosów, aktywności fizycznej i wywiadu infekcji gorączkowych w ciągu ostatniego roku na wyniki mobilizacji i separacji.

W drugiej publikacji, opublikowanej w *Transfusion and Apheresis Science* w 2020 r., Doktorantka retrospektywnie oceniła wpływ pory roku na wyniki mobilizacji i separacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Grupę badaną stanowiło 330 dawców. Doktorantka wykazała, że pora roku nie ma wpływu na wyniki aferezy. Jedynym czynnikiem wpływającym na konieczność przeprowadzenia drugiej aferezy,

co miało miejsce u 10% uczestników badania, była dysproporcja pomiędzy masą ciała dawcy i biorcy.

Wnioski odpowiadają na zaplanowane cele i opierają się na wynikach istotnych statystycznie. Doktorantka nie wykazała wpływu wywiadu honorowego krwiodawstwa ani pory roku na wyniki mobilizacji i separacji krwiotwórczych komórek macierzystych od zdrowych dawców. Nie potwierdziła również wpływu czynników takich jak palenie papierosów i BMI dawcy, natomiast wykazała wpływ płci i dysproporcji pomiędzy masą ciała dawcy i biorcy.

Wnioski powinny być zwięźle sformułowane i oparte na wynikach przeprowadzonych badań, proponuję zatem usunąć z wniosków przypuszczenie, że brak wpływu palenia papierosów i BMI dawcy może być odzwierciedleniem braku konieczności wykonywania drugiej leukaferazy (zwłaszcza że zależność, jeśli istnieje, raczej jest odwrotna), oraz proponuję usunąć subiektywną ocenę, że może to wynikać z dużego doświadczenia Ośrodka, gdyż ocena ta, mimo że z pewnością słuszną, to jednak nie była przedmiotem analiz.

Podczas lektury pracy nasunęły mi się następujące uwagi redakcyjne:

- Str. tytułowa – korekta interpunkcji „dr n.” a nie „dr. n”
- Wykaz stosowanych skrótów- powinien być uzupełniony o polskie nazewnictwo
- MCV ogólnie przyjęta jest terminologia mean a nie medium
- Zamiast „waga” powinno być „masa ciała”
- W Streszczeniu z zapisu „*mimo zaznaczonej różnicy w odsetku komórek CD34+ we krwi obwodowej dawców płci męskiej (p=0,036)*” nie wynika względem czego zaobserwowano różnicę i na czym ona polegała ?
- W Omówieniu prac z zapisu „*wykazałam związek między płcią a wynikami mobilizacji i separacji (p=0,0006)*” nie wiadomo na czym on polegał ?
- We Wnioskach wpływ płci powinien być wyjaśniony- na czym polegał ?

W podsumowaniu należy stwierdzić, że Doktorantka dokonała ważnej i potrzebnej oceny wpływu szeregu czynników na wyniki mobilizacji i separacji krwiotwórczych komórek macierzystych od zdrowych dawców. Szczególnie ważne są obserwacje dokonane w odniesieniu do czynników dotychczas niezbadanych. Rezultatem pracy posiadającym atrybut nowości jest wykazanie przez Doktorantkę,

że wywiad krwiodawstwa obejmujący ostatnie 15 lat nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki leukaferazy, w związku z czym uzasadnione jest równe traktowanie kandydatów na dawców krwiotwórczych komórek macierzystych niezależnie od tego, czy byli czy nie byli krwiodawcami. Drugim nowatorskim i ważnym osiągnięciem Doktorantki jest wykazanie braku znaczenia pory roku dla skuteczności mobilizacji i separacji komórek, dzięki czemu wiadomo, że nie ma potrzeby uwzględniania pory roku przy planowaniu procedur kolekcyjnych.

Na podstawie oceny przedstawionej rozprawy uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.), to też **wnoszę do wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Katarzyny Pruszczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

KIEROWNIK
Kliniki Hematologii

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Markiewicz