

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich Śląskich
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

Prof. dr hab. Bernarda Kazanowska

Wrocław, dnia 23 06 2020

**Ocena dorobku naukowego dr Agnieszki Zaucha-Prażmo oraz
jednotematycznego cyklu publikacji pt.:**
**„Analiza czynników ryzyka wpływających na wyniki leczenia i śmiertelność
okołoprzeszczepową u dzieci i młodzieży leczonych transplantacją komórek
krwiotwórczych”.**

Dr Agnieszka Zaucha-Prażmo, pracuje w Klinice Hematologii i Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, ubiega się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medycze dyscyplina medycyna na podstawie całości dorobku naukowego oraz jednotematycznego cyklu publikacji zatytułowanego „Analiza czynników ryzyka wpływających na wyniki leczenia i śmiertelność okołoprzeszczepową u dzieci i młodzieży leczonych transplantacją komórek krwiotwórczych”.

Dr Agnieszka Zaucha-Prażmo ukończyła Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii Akademii Medycznej w Lublinie, uzyskując w roku 1992 tytuł zawodowy lekarza. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała w roku 1999 na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii Akademii Medycznej w Lublinie na podstawie pracy pt „Zastosowanie dexrazoxanu w profilaktyce polekowych kardiomiopatii u dzieci z chorobą nowotworową”. Swoje życie zawodowe od roku 1993, związała z Kliniką Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, aktualnie na etacie starszego asystenta. Jest specjalistą w zakresie pediatrii, hematologii i onkologii dziecięcej oraz transplantologii klinicznej. Członkiem Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz The European Society for Blood and Marrow Transplantation.

Habilitationka odbyła dwumiesięczne szkolenie specjalistyczne w Klinice Onkologii w Szpitalu Uniwersyteckim Niño Jesús w Madrycie w roku 1995, a następnie 3 miesięczny staż w Klinice Hematologii Centre Hospitalier Universitaire Hôtel-Dieu de Nantes we Francji.

Omówienie i ocena dorobku naukowego dr Agnieszki Zaucha-Prażmo nie wchodzącego w skład jednotematycznego cyklu publikacji

Dorobek publikacyjny dr Agnieszki Zaucha-Prażmo obejmujący prace, które ukazały się w momencie składania wniosku, został przez Bibliotekę UM w Lublinie oceniony zgodnie z zaleceniami Ministerstwa na 1340,50 pkt MNiSW i *IF* - 53.933. Obejmuje 53 prace oryginalne, w tym 29 to oryginalne prace pełnotekstowe w czasopismach z *IF*. Wszystkie po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych. Na dorobek składa się ponadto 10 opisów przypadków i 7 prac przeglądowych, w tym 4 to rozdziały w podręcznikach dla studentów oraz 157 prezentacji zjazdowych krajowych i zagranicznych.

Liczba cytowań wg Web of Science Core Collection (bez autocytowań) wynosi **53**; Index Hirscha wg bazy Web of Science Core Collection - **4**. Liczba cytowań wg bazy Scopus (bez autocytowań) - **114**; Index Hirscha wg bazy Scopus - **5**.

W dorobku naukowym Habilitationki, zwraca uwagę od początku jej działalności zawodowej i publikacyjnej charakter kliniczno-praktyczny prowadzonych badań i analiz. Najbardziej owocny nurt zainteresowań naukowych dr Agnieszki Zaucha-Prażmo obejmuje tematykę powikłań u dzieci leczonych z powodu nowotworów oraz po transplantacji komórek krwiotwórczych, a także analiza czynników ryzyka, ich występowania i wpływu na ostateczny wynik leczenia. Habilitationka zajmowała się kardiotoxycnością antracyklin i opracowaniem metod monitorowania układu krążenia w czasie i po zakończeniu leczenia. Wyrazem tych zainteresowań była praca doktorska pt Zastosowanie dexrazoxanu w profilaktyce polekowych kardiomiopatii u dzieci z choroba nowotworowa. Rozpoczęte badania dr Agnieszka Zaucha-Prażmo kontynuowała w Oddziale Transplantacji Szpiku i tam zajmowała się problemem uszkodzenia mięśnia sercowego u pacjentów leczonych przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Od 2005 roku przez 3 lata prowadziła jako kierownik projekt naukowych Komitetu Badań Naukowych KBN pt: „Mózgowy peptyd natriuretyczny, przedsionkowy peptyd natriuretyczny, endotelina oraz troponina jako wczesne wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego u dzieci leczonych przeszczepieniem komórek hematopoetycznych”. Analizy

wykazały, że po transplantacjach komórek hematopoetycznych występuje podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych, co może predysponować do wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego szczególnie u biorców od dawców niespokrewnionych. W kolejnych latach dr Agnieszka Zaucha-Prażmo zajmowała się tematyką odległych następstw wynikających z wcześniejszej terapii antracyklinami w tym celu osobiście rozwinęła współpracę z Kliniką Kardiologii i Radiologii w Lublinie. W 6 publikacjach z tego zakresu, w trzech jest pierwszym autorem, a trzy z nich opublikowane zostały w czasopiśmie z *IF*. Temat istotnie bardzo ważny był także przedmiotem 11 doniesień zjazdowych.

Zainteresowania Habilitantki zagadnieniami zakażeń u dzieci z chorobami hematologicznymi to równoległy nurt analiz i publikacji. Opracowania dotyczyły przede wszystkim zakażeń grzybiczych i wirusowych (CMV). W czterech z pięciu publikacji dr Agnieszki Zaucha-Prażmo jest pierwszym autorem co świadczy o dużym jej zaangażowaniu. W dwóch przedstawiła nietypowy przebieg infekcji CMV z zajęciem OUN. W pozostałych określiła czynniki ryzyka sprzyjające zakażeniom wirusowym i grzybiczym.

Niewątpliwie, duże znaczenie mają wyniki badań wielośrodkowych analiz wykonane w ramach Grupy ds. Zakażeń Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, której dr Agnieszka Zaucha-Prażmo jest aktywnym członkiem. Ciekawe zagadnienie to analiza zakażeń wieloopornych, *Clostridium difficile*, a także *Toxoplasma gondii*. Wkład badawczy Habilitantki przyczynił się do ustalenia standardów profilaktycznych i terapeutycznych w wieloopornych infekcjach potransplantacyjnych. W tych zagadnieniach Habilitantka jest współautorem 19 publikacji i 34 doniesieniach zjazdowych, w tym w 8 czasopiśmie z wysokim *IF*. Ten nurt zagadnień jest szczególnie istotny w onkohematologii, gdyż dotyczy jednej z najczęstszych przyczyn utraty pacjentów poddanych wysokodawkowanej chemioterapii.

Zagadnienia powikłań innych niż ze strony układu sercowo-naczyniowego i infekcyjne u pacjentów leczonych transplantacją komórek krwiotwórczych należą do kolejnego nurtu zainteresowań naukowych Habilitantki. Interesujące są dwie prace, w których dr Agnieszka Zaucha-Prażmo wzięła udział to analiza odległych następstw endokrynologicznych. Na uwagę zasługuje fakt że praca dotycząca zaburzeń funkcji gruczołu tarczycowego po leczeniu onkologicznym u dzieci uzyskała Isza nagrodę za najlepszą pracę opublikowaną w *Endokrynologii Pediatricznej w latach 2017-2018*. Ciekawa jest także praca dotycząca próby profilaktyki bezpłodności u dziewcząt związana z krioprezerwacją kory jajnika. Bardzo ważne zagadnienie w grupie Ozdrowieńców.

Dr Agnieszka Zaucha-Prażmo brała udział w licznych pracach badawczo-rozwojowych krajowych i zagranicznych (między innymi w projekcie grupy EBMT – *European Bone Marrow Transplantation – Infectious Disease Working Party* pt „A survey on infectious disease prevention practices EBMT”. Uczestniczy również w programie Europejskiej Sieci Referencyjnej ERN PaedCan (European Reference Network on Paediatric Cancer)

Oceniając całokształt dorobku naukowego Habilitantki należy stwierdzić, że jest on względnie jednorodny tematycznie, bo w najistotniejszej części dotyczy hemato-onkologii dziecięcej, a szczególnie problemów transplantacji komórek krwiotwórczych. Świadczy to o skryształizowanych i konsekwentnie rozwijanych zainteresowaniach naukowych dr Agnieszki Zaucha-Prażmo i ściśle powiązanych z Jej aktywnością kliniczną jako lekarza hemato-onkologa. W ujęciu parametrycznym zarówno ilość publikacji jak i ich łączna wartość punktowa spełniają ogólnie przyjęte wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Zwraca uwagę wysoki łączny *IF* publikacji. Składają się na niego w większości prace wieloosrodkowe w których Habilitantka nie zawsze jest pierwszym autorem, ale nie umniejsza to ogólnie wysokiej oceny Jej osobistej aktywności naukowej. Prace te bowiem powstały w wyniku aktywnej działalności dr Agnieszki Zaucha-Prażmo w ogólnopolskich i międzynarodowych gremiach mających wpływ na kształtowanie strategii postępowania onko-hematologicznego u dzieci. Prace z udziałem Habilitantki zawierają elementy nowatorstwa, mają duże znaczenie kliniczne i praktyczne. Podsumowując, całokształt dorobku naukowego dr Agnieszki Zaucha-Prażmo uprawniają do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Działalność dydaktyczna i organizacyjne

Działalność dydaktyczna dr Agnieszki Zaucha-Prażmo jest bezpośrednio związana z zatrudnieniem na Uniwersytecie Medycznym w Lublinie. Organizuje ona i prowadzi ćwiczenia kliniczne oraz seminaria i wykłady dla studentów Wydziału Lekarskiego, Oddziału Stomatologii, Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego z pediatrii, onkologii i hematologii pediatricznej a także transplantologii i transfuzjologii. W tym również dla studentów ED. Współpracuje aktywnie ze studentami w ramach Koła Naukowego prowadząc z nimi projekty naukowe. Na uwagę zasługują również publikacje przypadków kazuistycznych o ciekawym znaczeniu edukacyjnym. W związku z dużym doświadczeniem onkologicznym dr Agnieszka Zaucha-Prażmo została zaproszona do udziału publikacyjnego 4 monografii o szerokiej tematyce onkologiczno-hematologicznej.

Dr Agnieszka Zaucha-Prażmo jest uczestnikiem wielu projektów badawczych, w tym także wysoko ocenianych wielośrodkowych analiz w Polsce. Od wielu lat bierze aktywny udział w działaniach popularyzujących naukę propagując wiedzę i zachęca do zgłaszania się dawców szpiku.

Omówienie i ocena jednotematycznego cyklu publikacji p.t.

„Analiza czynników ryzyka wpływających na wyniki leczenia i śmiertelność okołoprzeszczepową u dzieci i młodzieży leczonych transplantacją komórek krwiotwórczych”.

Na cykl publikacji będący podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego składa się 6 oryginalnych monotematycznych prac pełnotekstowych. Ich łączna punktacja MNiSW wynosi 250, a *IF* 8,876. Habilitantka jest pierwszym autorem w 5 publikacjach. Motywem łączącym omawiane publikacje są przeszczepy allogeniczne komórek krwiotwórczych u dzieci: analiza wyników leczenia procedurą przeszczepową i jej powikłania. Poszukiwanie nowych czynników rokowniczych, co przyczynia się do optymalizacji postępowania diagnostycznego i leczniczego. Prace zostały opublikowane w latach 2017 – 2019, co dowodzi, że postępowanie habilitacyjne jest owocem konsekwentnie rozwijanych zainteresowań i wieloletniej pracy własnej Habilitantki.

Cykl prac obejmuje:

1. Transplant-related mortality and survival in children with malignancies treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A multicenter analysis. *Pediatr. Transplant.* [online] 2018
2. Risk factors for transplant outcomes in children and adolescents with non-malignant diseases following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Transplant.* 2019
3. Incidence of infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant. Proc.* 2017
4. Infection profile in children and adolescents with bone marrow failures treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ped. Transplant.* 2019
5. Cerebral toxoplasmosis after haematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2017

6. Impact of early chimerism status on clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *BMC Cancer*. 2019

- Ad. 1. Pierwsza praca omawia wskaźnik śmiertelności okołoprzeszczepowej w zależności od czynników ryzyka. Zwraca uwagę duża grupa analizowanych chorych - 299. Główne przyczyny zgonów to toksyczności narządowe - 38% i powikłania infekcyjne - 26%. Badanie potwierdziło wcześniejsze obserwacje innych autorów. I jako badanie wieloośrodkowe w Polsce jest cennym wkładem w tej dziedzinie. Pacjenci w Polsce leczeni są jednolitymi protokołami dlatego uzyskane wyniki mogą być pomocne dla podejmowania decyzji o kwalifikacji chorych do procedury przeszczepowej. Ważne są również obserwacje w stale kontrowersyjnych przeszczepach w guzach litych.
- Ad. 2. Kolejna praca analizuje zgony w grupie 183 pacjentów po transplantacjach komórek macierzystych w chorobach nie onkologicznych, z uwzględnieniem wstępnych czynników ryzyka. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z anemią aplastyczną - 38% i pierwotnymi niedoborami odporności - 26%. Badanie również miało charakter wieloośrodkowy. Istotne czynniki ryzyka to: dawca nie spokrewniony, krew obwodowa jako źródło komórek macierzystych oraz przetoczenie komórek CD34 + w liczbie $> 5 \times 10^6/\text{kg}$. Ważnym czynnikiem ryzyka byli pacjenci z ciężkimi złożonymi niedoborami odporności SCID. Jest to pionierska obserwacja w Polsce. W literaturze ma zdania podzielone i dlatego słuszne jest kontynuowanie badań, choć większość doniesień potwierdza obserwacje Habilitantki. Uwzględniając wszystkie czynniki ryzyka praca pokazuje, że kwalifikowanie pacjentów do przeszczepu powinno być indywidualne i z dużą ostrożnością.
- Ad. 3. W kolejnych pracach dr Agnieszka Zaucha-Prażmo porusza profil powikłań infekcyjnych, które są drugą po nawrotach przyczyną zgonów pacjentów onkologicznych. Wieloośrodkowe analizy Habilitantka przeprowadziła w grupie chorych z ALL oraz zespołach niewydolności szpiku kostnego. Najczęstsze to infekcje wirusowe - CMV, EBV i BKW. Rodzaj infekcji korelowano z procedurą transplantacją, GvHD i zastosowanym kondycjonowaniem. Zaobserwowano, że poważne powikłania infekcyjne występowały u chorych kwalifikowanych do przeszczepu w pierwszej remisji w ALL. Jest to także grupa badań pionierskich w populacji pediatrycznej zwracająca uwagę na konieczność uważnej kwalifikacji pacjentów do procedury przeszczepowej.

- Ad. 4. Interesująca z praktycznego punktu widzenia jest praca poświęcona toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego u dziecka po allogeniczej transplantacji szpiku, Opis tego przypadku ma istotną wartość poznawczą. Chociaż powikłanie występuje rzadko łatwo może ulec pominięciu. Wymaga szybkiej diagnostyki i włączenia celowanego leczenia.
- Ad. 5. W pracy dotyczącej chimeryzmu dr Agnieszka Zaucha-Prażmo wskazuje na przydatność monitorowania wczesnego chimeryzmu. Staje się on pomocny w przewidywaniu wczesnego ryzyka odrzucenia przeszczepu i nawrotu choroby. Zastosowania szybszego leczenia, może wyhamować reakcję GvHD i być pomocne w przyjęciu przeszczepu.

Omawiane prace mają niewątpliwą wartość naukową oraz bardzo duże znaczenie kliniczno-praktyczne z uwagi na bezpośrednie implikacje ich wyników w opracowaniu strategii postępowania przed i po transplantacyjnego. Publikacje zawarte w cyklu są w większości pracami wieloosobowymi, co jest oczywistą koniecznością przy tak zakreślonym celu badań. Wiodący udział Habilitantki w zaplanowaniu badań, ich koordynacji, opracowaniu ich wyników oraz przygotowaniu publikacji nie budzi wątpliwości, w 5/6 pracach oryginalnych włączonych do cyklu publikacji jest Ona pierwszym autorem. Dlatego też uważam, że przedstawiony mi do oceny jednotematyczny cykl publikacji może stanowić rozprawę habilitacyjną. Podsumowując uważam, że całokształt dorobku naukowego dr Agnieszki Zaucha-Prażmo oraz wartość naukowa i kliniczna publikacji zawartych w ich jednotematycznym cyklu pt. „Analiza czynników ryzyka wpływających na wyniki leczenia i śmiertelność okołoprzeszczepową u dzieci i młodzieży leczonych transplantacją komórek krwiotwórczych” spełniają przyjęte ustawowo wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. **Dlatego też z pełnym przekonaniem mam zaszczyt i przyjemność wnioskować do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie o dopuszczenie dr Agnieszki Zaucha-Prażmo do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.**

Prof. dr hab. Bernarda Kazanowska