Gliwice, 12.04.2015r

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Anny Szmigielskiej-Kapłon

I. Dane biograficzne i osiągnięcia zawodowe

Dr Anna Szmigielska-Kapłon uzyskała dyplom ukończenia Akademii Medycznej w Łodzi w 1997r. W 2000r uzyskała sepcjalizację lekarską z chorób wewnętrznych pierwszego stopnia, a w 2004r – drugiego stopnia. W 2008r uzyskała specjalizację z hematologii. Jest w trakcie specjalizacji z transplantologii klinicznej. W 2002r dr Szmigielska-Kapłon uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Interakcje 2-chlorodeoksyadenozyny z antybiotykami antracyklinowymi w badaniach *in vivo* i *in vitro*".

Kariera zawodowa i naukowa dr Anny Szmigielskiej-Kapłon od początku związana jest z hematologią i była realizowana w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Dr Szmigielska-Kapłon aktywnie przyczyniła się do rozwoju Kliniki, a w szczególności do powstania ośrodka transplantacji szpiku. Jej działalność zawodowa obejmuje m.in. kwalifikowanie i leczenie chorych z zastosowaniem przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Dr Szmigielska-Kapłon jest w polskim środowisku hematologicznym i transplantologicznym rozpoznawana jako ekspert w swojej dziedzinie. Aktywnie uczestniczy w konstruowaniu rekomendacji klinicznych i projektów naukowych w ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. Jej wiedza i doświadczenie są szeroko cenione. Dotyczy to w szczególności leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

II. Ocena „osiągnięcia naukowego"

Przedstawionym do oceny „osiągnięciem naukowym" jest cykl 4 publikacji objętych wspólnym tytułem „Wpływ mikrośrodowiska szpiku na proces mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych." Wszystkie artykuły zostały opubllikowane w latach 2013-2014 w recenzowanych czasopismach naukowych o współczynniku oddziaływania (IF) mieszczącym się w zakresie 1,579 - 3,348. Łączny IF wynosi 8,407, a liczba punktów KBN/MNiSZW – 90. Dr Szmigielska-Kapłon jest pierwszym autorem wszystkich 4 prac. Były one prezentowane na zjazdach: American Society of Hematology (ASH), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) oraz European Hematology Association (EHA).

Transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych jest uznaną metodą lecczenia wielu chorób nowotworowych oraz niewydolności szpiku. Współcześnie najczęściej wykorzystywanym źródłem

komórek krwiotwórczych do transplantacji jest krew obwodowa po stymulacji czynnikiem wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF) jako monoterapii bądź w skojarzeniu z leczeniem cytostatycznym. Metodę tę wykorzystuje się w ponad 70% transplantacji allogenicznych oraz 99% transplantacji autologicznych. Możliwość wykonania zabiegu jest warunkowana zgromadzeniem odpowiedniej liczby komórek CD34+, która w przypadku autotransplantacji powinna wynosić >2x10^6/kg m.c., a przy allotransplantacji >3x10^6/kg m.c. Niestety, u znacznego odsetka chorych nie udaje się osiągnąć tego celu co ogranicza mozliwości leczenia. Na podstawie licznych analiz określono czynniki prognostyczne dla niepowodzenia mobilizacji komórek krwiotwórczych. Ich wartośc predykcyjna jest jednak ograniczona, a mechanizmy biologiczne leżące u podstaw zjawiska nie zostały w pełni poznane. Uważa się, że kluczową rolę odgrywają interakcje komórek krwiotwórczych z mikrośrodowiskiem szpiku. Zbadanie tych odziaływań było przedmiotem cyklu prac dr Szmigielskiej-Kapłon.

Celem pierwszej pracy (*Biol Blood Marrow Transplant 2014 Mar 27. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.03.019*) była ocena polimorfizmu kilku genów kodujących cytokiny i receptory obecne w niszy hematopoetycznej: CXCR4, CD44 i VCAM-1 oraz określenie wpływu polimorfizmu na skuteczność mobilizacji komórek macierzystych hematopoezy u pacjentów kwalifikowanych do autologicznej transplantacji. W analizie obejmującej 110 chorych na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego autorka wykazała, że ekspresja CD44 mRNA korelowała z mniej efektywną mobilizacją. Mało to związek z genotypem TT w genie CD44. U pacjentów z tym genotypem zebrano mniej komórek macierzystych w porównaniu z innymi genotypami. Wpływ tego czynnika był niezależny od innych uznanych wskaźników prognostycznych. Polimorfizm genów CXCR4 oraz VCAM-1 nie miał wpływu na skuteczność mobilizacji.

Przedmiotem drugiej publikacji (*Journal of Clinical Apheresis 2014, doi: 10.1002/jca.21369*) była ocena poziomu cytokin: VCAM-1, VEGF (vascular endothelial growth factor), MMP-9 (metalloproteinase 9) oraz SDF podczas mobilizacji komórek CD34+ u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. Badaniem objęto 34 pacjentów. Zaobserwowano wzrost stężenia VCAM-1 w trakcie mobilizacji. Stężenia VEGF i SDF obniżyły się w trakcie trwania procedury, podczas gdy poziom MMP-9 był stabilny. Stwierdzono ponadto m.in., że maksymalna liczba komórek CD34+ we krwi występowała później w grupie o 'niskiej ekspresji' VEGF, a wyjściowy poziom VEGF odwrotnie korelował z długością trwania leczenia G-CSF przed rozpoczęciem pierwszej aferezy oraz z dniem gdy poziom komórek CD34+ osiągał maksimum.

Trzecia praca (*Journal of Clinical Apheresis 2013 : Vol. 28, s. 341-348*) dotyczyła oceny aktywności krążących komórek śródbłonka (CEC) i ich podtypów. Analizowano kinetykę zmian oraz wartość predykcyjną w procesie mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów z chorobami hematologicznymi. W grupie 38 chorych wykazano związek większej liczby krążących apoptotycznych CEC ocenianej w pierwszym dniu po rozpoczęciu stosowania G-CSF (G+1) z mniejszą skutecznością mobilizacji komórek krwiotwórczych. Liczba ta korelowała z liczbą leukaferez niezbędnych do zgromadzenia materiału komórkowego wystarczającego do przeprowadzenia autotransplantacji.

Celem czwartej pracy (*Blood Transfusion 2014, doi: 10.2450/2014.0002-14*) była ocena stężeń angiopoetyny 1 i 2 (Ang1, Ang2) oraz osteopontyny (OPN) w trakcie mobilizacji komórek CD34+ u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego. Analizowano też związek pomiędzy stężeniem ocenianych cytokin, a liczbą krążących komórek śródbłonka. Do badania włączono 48 pacjentów. Zaobserwowano wzrost stężenia Ang1 i Ang2 w trakcie mobilizacji, podczas gdy poziom OPN

pozostawał stabilny. Wyjściowe stężenie Ang2 poniżej mediany było związane z mniejszą skutecznością mobilizacji.

Prace będące przedmiotem osiągnięcia cechują się spójnością tematyczną, co za tym idzie mogą być traktowane jako cykl objęty wspólnym mianem dzieła. Ich przedmiot jest istotny zarówno z naukowego jak i klinicznego punktu widzenia. Wszystkie prace cechują się dużą oryginalnością. Podejmowane zagadnienia nie były reprezentowane wcześniej w lliteraturze, a przedstawione wyniki miały charakter nowatorski. Wykazane związki polimorfizów genetycznych CD44, a także stężenia poszczególnych cytokin i czynników angiogennych oraz liczby krążących komórek śródbłonka ze skutecznością mobilizacji mogą być przydatne w identyfikacji chorych z dużym ryzykiem niepowodzenia procedury. Wiedza ta może też przyczynić się do opracowania nowych form terapii. Powinna ponadto stymulować dalsze badania w tym zakresie.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na jeden aspekt przedstawionych prac, który może w pewnym stopniu zmniejszać ich wartość poznawczą. Grupy chorych włączonych do badania cechowały się znaczną heterogennością w odniesieniu do rozpoznań i stosowanych w ramach mobilizacji schematów chemioterapii. Włączenie pacjentów z ostrą białaczką szpikową do pierwszej pracy wydaje się szczególnie problematyczne. W poszczególnych pracach weryfikowano co prawda stwierdzone zależności w analizach wielowariantowych, liczebności podgrup nie były jednak na tyle duże, aby wiarygodnie wyeliminować ewentualny wpływ heterogenności schematów mobilizacji w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych.

III. Ocena „istotnej aktywności naukowej"

Zgodnie z analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dr Anna Szmigielska-Kapłon autorem 39 prac pełnotekstowych, w tym:

- 28 prac oryginalnych (24 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcei naukowe"),
- 3 prac kazuistycznych,
- 8 prac poglądowych.

Łączny wskaźnik oddziaływania publikacji („impact factor") wynosi 62,509 (54,102 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcei naukowe"), a liczba punktów wg MNiSW – 533 (463 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcei naukowe"). W 16 pracach dr Anna Szmigielska-Kapłon występuje jako pierwszy autor, w 10 – jako drugi autor, w 6 – jako trzeci autor. Łączny IF prac oryginalnych z pierwszym autorstwem to 19,008.
Dr Anna Szmigielska-Kapłon jest ponadto autorem 2 rozdziałów w podręcznikach (w tym jednego w podręczniku zagranicznym) oraz 51 streszczeń zjazdowych.

Działalność naukowa dr Anny Szmigielskiej-Kapłon cechuje się dużą spójnością i jest skoncentrowana na klinicznych i biologicznych aspektach chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i chłonnego. Jej prace dotyczą mobilizacji i transplanatacji komórek krwiotwórczych, farmakokinetyki 2-chlorodeoksyadezyny, roli angiogennezy i mechanizmów apoptozy w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej, leczenia chorych z zawaansowaną przewlekłą białaczką limfocytową, wyników leczenia ostrej białaczki llimfoblastyzcnej i szpikowej oraz epidemiologii i wyników leczenia zespołów mielodysplastycznych. Znaczna część prac była prowadzona w ramach współpracy wieloośrodkowej,

w tym w ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u dorosłych, gdzie dr Szmigielska-Kapłon jest regionalnym koordynatorem realizacji protokołów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej oraz zespołów mielodysplastycznych. Na szczególne wyróżnienie zasługują następujące publikacje:
- praca dotycząca wyników leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u osób starszych, opublikowana w 2004r w Annals of Hematology; zebrano w niej ogólnopolskie doświadczenia; była ona jednym z pierwszych tego typu opracowań na świecie,
- zbiorcza analiza leczenia zespołów mielodysplastycznych i ostrej białaczki szpikowej z zastosowaniem leków hypometylujących, opublikowana w Curr Cancer Drug Targets w 2011r,
- praca przedstwiająca kinetykę i profil apoptotyczny krążących komórek śródbłonka u chorych po autologicznej transplatntacji komórek krwiotwórczyych, opublikowana w Annals of Hematology w 2013r,
- praca, w której wykazano synergistyczne działanie 2-chlorodeoksyadenozyny i arabinozydu cytozyny, stosowanych sekwencyjnie, opublikowana w Cancer Journal w 1996 roku,
- cykl dwóch prac, opublikowanych w Leukemia and Lymphoma w 2007 i 2009 roku, w których badano zjawiska angiogenezy oraz obecność krążących komórek śródbłonka u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, leczonych z zastosowaniem różnych protokołów chemioterapii.
Dr Szmigielska-Kapłon była pierwszym autorem prawie wszystkich w/w prac.

Całość dorobku naukowego wskazuje na umiejętność samodzielnego kreowania projektów naukowych o dużej wartości poznawczej. Dotyczy to zarówno badań klinicznych jak i doświadczalnych, prowadzonych w ramach jednego ośrodka jak i we współpracy wieloośrodkowej, obejmującej zasięgiem większość polskich ośrodków hematologicznych. Umiejętnośc realizacji tych ostatnich jest cechą wyróżniającą, wskazującą na zdolność organizowania dużych zespołów badawczych i skutecznego koordynowania ich pracy. Doświadczenia własne recenzenta w relacjach z dr Szmigielską-Kapłon na forum Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w pełni potwierdzają sformułowane powyżej wnioski. Wskazują też na duży potencjał, który pozwala mieć nadzieję na szybki dalszy rozwój naukowy habilitantki. Recenzent był ponadto wielokrotnie słuchaczem referatów wygłaszanych przez dr Szmigielską-Kapłon na forum krajowym i międzynarodowym. Dowiodły one umiejętności właściwego prezentowania wyników przeprowadzonych przez habilitantkę prac.

IV. Inne aktywnści i osiągnięcia

Dr Anna Szmigielska-Kapłon jest nauczycielem akademickim. Prowadzi zajęcia ze studentami w formie ćwiczeń i seminariów. Koordynuje zajęcia z hematologii dla studentów V roku. Była opiekunem 2 prac licencjackich na Oddziale Pielęgniarskim Wydziału Nauk o Zdrowiu. Opiekowała się też studenckim kołem naukowym. Dr Szmigielska-Kapłon opiekuje się ponadto lekarzami jako kierownik specjalizacji z chorób wewnętrznych i hematologii. Jest członkiem trzech polskich i jednej międzynarodowej organizacji naukowej, recenzentem czterech czasopism zagranicznych. W latach 2003-2014 dwukrotnie była laureatką nagród zespołowych Ministra Zdrowia i czterokrotnie – nagród Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

V. Wniosek końcowy

Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy stwierdzam, że prace dr n. med. Anny Szmigielskiej-Kapłon stanowią jej cenny samodzielny dorobek. Reprezentują wysoki poziom naukowy, a uzyskane poznawcze i praktyczne wyniki badań wnoszą nowe wartości, stanowiące znaczący wkład w rozwój badań nad leczeniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego. Zarówno cykl prac przedstawiony jako „osiągnięcie naukowe" oraz całość dorobku dr n. med. Anny Szmigielskiej-Kapłon spełniają kryteria wymagane w postępowaniu habilitacyjnym. Z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie dr n. med. Anny Szmigielskiej-Kapłon do dalszych etapów postępowania.

KIEROWNIK
Kliniki Transplantacji Szpiku
i Onkologii Dziecięcej

prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel