

dr hab. n. med. Paweł Łaguna
Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej
Transplantologii Klinicznej i Pediatrii WUM
ul. Żwirki i Wigury 63a
02-091 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr. Kamila Anna Czubak-Prowizor

„Mechanizmy niepożądanych reakcji związanych z przetaczaniem koncentratów krwinek czerwonych w badaniach in vitro oraz in vivo „

Krwiolecznictwo jest istotnym elementem postępowania terapeutycznego w wielu dziedzinach medycyny, a transfuzja krwi stanowi jedną z najczęściej stosowanych procedur, z jednej strony wiąże się z korzyścią dla pacjenta, a z drugiej z ryzykiem oraz kosztami. Według aktualnych danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization, WHO) na świecie dokonuje się rocznie ok. 117,4 miliona donacji krwi. Dlatego tak ważne jest zapewnienie odpowiednich procedur przetaczania bezpiecznych składników krwi na poziomie szpitala. Potrzebę tę dostrzeżono już na początku lat 60. ubiegłego wieku i w szpitalach zaczęto powoływać zespoły do kontroli nad gospodarką krwią i czuwania nad właściwym stosowaniem jej składników.

Podstawowym składnikiem krwi wykorzystywanym w leczeniu pacjentów jest koncentrat krwinek czerwonych (KKCz). Wskazaniem do stosowania KKCz jest niedokrwistość, która może mieć zróżnicowaną etiopatogenezę: być objawem towarzyszącym wielu chorobom lub stanowić powikłanie leczenia. Może też wystąpić nagle i mieć ostry przebieg w wyniku znacznej utraty krwi.

Ważnym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia za pomocą KKCz jest czas przechowywania tego składnika. Podczas przechowywania zachodzą bowiem w krwinkach czerwonych progresywne zmiany związane z ich starzeniem, a także uszkodzenia oksydacyjne.

Na to zagadnienie zwróciła także uwagę Doktorantka, w przedstawionej mi do recenzji pracy noszącej a tytuł **„Mechanizmy niepożądanych reakcji związanych z przetaczaniem koncentratów krwinek czerwonych w**

badaniach in vitro oraz in vivo „ powstałej pod kierunkiem dr hab. prof. UŁ. Haliny Małgorzaty Żbikowskiej z Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu w Łodzi.

Praca ta jest głosem w toczącej się w piśmiennictwie dyskusji na temat wpływu czasu przechowywania KKCz na ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń i reakcji poprzetoczeniowych

Doktorantka postawiła sobie za cel pracy określenie czy zmiany zachodzące w długo przechowywanych składnikach krwi jak np. w KKCz predysponują do ich działania pro-krzepowego, pro-oksydacyjnego i czy mogą wzmacniać proliferację komórek nowotworowych. Doktorantka zajęła się także oceną wpływu filtrowania jednostek przed przechowywaniem na procesy zachodzące w przechowywanych KKCz.

Realizując cele swoich badań Doktorantka dokonała oceny wpływu in vitro supernatantów (z filtrowanych i niefiltrowanych KKCz w 1 i 42 dniu przechowywania) na parametry czynnościowe płytek krwi, wybrane linie komórek nowotworowych i cytotoksyczność leku przeciwnowotworowego (cisplatyny), oraz dodatkowo określiła wpływ przetaczania KKCz lub koncentratu płytek krwi (KKP) na poziom stresu oksydacyjnego w osoczu pacjentów z AML.

Materiał biologiczny do badań był uzyskany od zdrowych dawców z RCKiK w Łodzi, a także z Diagnostyka Sp zoo, Centrum Diagnostyki Laboratoryjnej oraz od pacjentów chorych na ostrą białaczkę szpikową z Kliniki Hematologii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi.

Praca uzyskała akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie Łódzkim 7/KBBN-UŁ/III/2014 oraz 26/KBBN-UŁ/1/2017.

Rozprawa doktorska mgr. Kamili Anny Czubak-Prowizor liczy 188 stron i jest bogato ilustrowana 15 tabelami oraz 50 rycinami.

Zostały one opracowane starannie pod względem estetycznym i technicznym stanowiąc czytelną i przekonującą ilustrację wyników badań.

Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje objętości nie budzą zastrzeżeń.

Rozprawa zawiera wstęp z szerokim przeglądem piśmiennictwa związanego z tematem badań, część teoretyczną, część doświadczalną zawierającą założenie

pracy, cel badań, materiał i metodykę pracy, wyniki badań, oraz dyskusję zakończoną wnioskami, streszczeniem i wykazem piśmiennictwa oraz dorobek naukowy. Piśmiennictwo, właściwie wykorzystane w tekście pracy, obejmuje 310 pozycji polskich i obcojęzycznych i jest aktualne.

We wstępie swej pracy Doktorantka omawia szeroko zagadnienia związane zmianami zachodzącymi w przechowywanych preparatach KKCz zwracając uwagę na , aspekty kliniczne y związane z transfuzją 1 dniowej jednostki a także długo przechowywanego KKCz, stosowanie KKCz u pacjentów onkologicznych oraz wpływ stresu oksydacyjnego po przetoczeniu KKCz u pacjentów.

Cześć teoretyczna pracy jest przedstawiona zrozumiale i świadczy o biegłej znajomości tematu przez Doktorantkę.

Cele pracy sformułowane są jasno i precyzyjnie.

Cześć poświęcona materiałowi klinicznemu i metodyce badań jest bardzo przejrzysta i prawidłowo ilustrowana tabelami, wykresami. Liczba wykonanych badań jest odpowiednia i w pełni wystarczająca do wyciągnięcia właściwych wniosków.

Rozdział poświęcony omówieniu wyników i wnioskom dowodzi umiejętności naukowego myślenia i zdolności do właściwego przedstawiania wyników własnych badań przez mgr. Kamilę Annę Czubak-Prowizor .

W oparciu o wyniki swej pracy Doktorantka wysnuła następujące wnioski :

1. Supernatanty KKCz zwiększają aktywację i reaktywację płytek krwi nadreaktywność płytek krwi po przetoczeniu KKCz może być jedną z przyczyn występowania powikłań zakrzepowo- zatorowych u niektórych biorców.

2. Nie wykazano istotnego wpływu zastosowania filtrów antyleukocytarnych oraz czasu przechowywania jednostek KKCz na ich działanie pro-zakrzepowe, ani anty-proliferacyjne, co nie wskazuje na zasadność zmiany obecnie obowiązujących zaleceń dotyczących terminu ważności, czy leukoredukcji KKCz.

3. W osoczu chorych z AML po przetoczeniu składników krwi, tj. KKCz lub KKP zwiększa się stres oksydacyjno- nitracyjny, co może mieć istotne znaczenie w przebieg kliniczny choroby i zastosowane leczenie (chemioterapię).

Osobiście inaczej sformułowałbym wnioski z pracy, gdyż takie ich przedstawienie przypomina bardziej podsumowanie wyników, niż wnioski z badań własnych .

Obszerna dyskusja, poparta licznymi danymi z piśmiennictwa dowodzi umiejętności naukowego myślenia i zdolności do właściwej interpretacji przez mgr. Kamilę Annę Czubak-Prowizor wyników własnych badań.

Przedstawiona mi do oceny praca jest ważnym i oryginalnym wkładem Doktorantki w zrozumieniu przyczyn wpływu czasu na supernatant składników krwi, Wykazała Ona bowiem konieczność zmian obecnie obowiązujących zaleceń dotyczących terminu ważności i leukoredukcji KKCz. Wniosek ten ma duże znaczenie praktyczne . Z klinicznego punktu widzenia ważne jest także wykazanie przez Doktorantkę, że nadreaktywność płytek krwi po przetoczeniu KKCz może być jedną z przyczyn występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u niektórych biorców.

Sposób realizacji pracy świadczy o biegłości Doktorantki w zakresie prac badawczych jak i o jej zdolności do logicznej interpretacji osiągniętych wyników, czego dowodem jest przedstawienie ich w formie pracy odpowiadającej wymogom stawianym rozprawom doktorskim.

Oceniając pozytywnie pracę pt. **„Mechanizmy niepożądanych reakcji związanych z przetaczaniem koncentratów krwinek czerwonych w badaniach in vitro oraz in vivo „powstałej pod kierunkiem dr hab. profesor UŁ. Haliny Małgorzaty Żbikowskiej mam zaszczyt przedstawić wysokiej Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne, wniosek o dopuszczenie mgr. Kamili Anny Czubak-Prowizor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Dr hab. n. med. Paweł Łaguna
specjalista pediatra
specjalista onkologii i hematologii dziecięcej
specjalista transfuzjologii klinicznej
4511190

Warszawa 29.01.2021

dr hab. n med. Paweł Łaguna