

**Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu
51-537 Wrocław, Aleja L. Pasteura 4**

Wrocław, 16.08.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Wojciecha Fidyka "Subpopulacje limfocytów i profil cytokinowy w materiałach przeszczepowych pobieranych z krwi lub szpiku zdrowych dawców komórek macierzystych"

Transplantacja, inaczej przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT) to metoda terapeutyczna stosowana w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego, układu chłonnego, a także w leczeniu wybranych chorób autoimmunologicznych. Do alloHSCT kwalifikują się ci chorzy, których rokowanie co do wyleczenia i przeżycia jest istotnie gorsze w przypadku zastosowania innych metod terapii lub których nie można wyleczyć innymi metodami. Mimo znacznego rozwoju metod transplantacyjnych na przestrzeni ostatnich czterech dekad, nadal istotnym ograniczeniem alloHSCT pozostają powikłania, zwłaszcza choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease). Obecnie u dorosłych chorych rutynowo wykonywane są przeszczepienia od rodzeństwa zgodnego w zakresie antygenów układu HLA, od dawców rodzinnych zgodnych w jednym haplocyocie antygenów HLA oraz od dawców niespokrewnionych w pełni lub częściowo zgodnych w zakresie antygenów HLA (tj. od dawców zgodnych w 10/10 lub 9/10 antygenów HLA). Najczęściej wykorzystywanym źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych jest krew obwodowa po zastosowaniu czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony stimulating factor; G-CSF). Szpik jako źródło HSC jest obecnie rzadziej wykorzystywany. Szerokie stosowanie krwi obwodowej po stymulacji G-CSF jako źródła HSC wynika z dużej liczby przeprowadzanych przeszczepień po przygotowaniu (inaczej kondycjonowaniu) o zredukowanej intensywności, w których preferowanym źródłem HSC jest krew, z uwagi na wyższą w porównaniu do szpiku liczbę limfocytów T w przeszczepianym materiale. Limfocyty T są głównymi

komórkami efektorowymi odpowiedzialnymi za efekt immunologiczny nazywany reakcją przeszczep-przeciw-guzowi (ang. graft-versus tumor, GvT) lub zamiennie w przypadku leczenia białaczek reakcją przeszczep-przeciw-białaczce (ang. graft-versus-leukemia, GvL). Ponadto pobranie HSC z krwi jest często preferowane przez chorych i lekarzy ze względu na brak konieczności znieczulenia ogólnego i ryzyka z nim związanego, a także brak konieczności dostępu do sali operacyjnej i angażowania anestezjologa do procedury pobrania komórek. Jednak istotną przewagą materiału pobranego ze szpiku w przypadku stosowania kondycjonowania mieloablacyjnego i leczenia choroby nowotworowej o standardowym ryzyku nawrotu po alloHSCT, a także w przypadku leczenia chorób autoimmunologicznych jest mniejsze ryzyko GvHD związane z mniejszą ilością limfocytów T w przeszczepie. Wysoka zawartość limfocytów T w materiale przeszczepowym, przekraczająca $2-3 \times 10^8$ komórek CD3 na kg masy ciała biorcy jest opisywanym w literaturze czynnikiem ryzyka GvHD. Dodatkowo duża liczba komórek CD3 w materiale uzyskanym z krwi zwiększa ryzyko zespołu uwalniania cytokin po transplantacjach haploidentycznych. Zatem wybór źródła HSC zależy od rodzaju leczonej choroby (nowotworowa vs nienowotworowa) i jej stopnia zaawansowania, od rodzaju kondycjonowania oraz od rodzaju dawcy. Dodatkowo podejmując decyzję o wyborze źródła HSC należy dodatkowo uwzględnić preferencje dawcy, a także różnicę masy ciała między dawcą a biorcą. Wybór źródła HSC oparty jest zatem na analizie wielu czynników, z uwzględnieniem ryzyka wznowy choroby nowotworowej i ryzyka GvHD. Wszystko to sprawia, że podjęty przez Doktoranta temat pracy jest ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do oceny praca liczy 83 stron i posiada typowy, ogólnie przyjęty układ składając się z rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo. Na początku pracy autor umieścił wykaz stosowanych skrótów i streszczenie w języku polskim, a na końcu spis tabel i streszczenie w języku angielskim. W uwagach końcowych umieszczonych po wnioskach Doktorant dołączył informację dotyczącą grantów, z których finansowano badania i informację na temat publikacji z 2018 roku zawierającej część uzyskanych w pracy wyników, której Doktorant jest pierwszym Autorem.

Pracę otwiera wstęp, w którym Autor na 22 stronach przedstawił przegląd aktualnego piśmiennictwa i scharakteryzował badaną problematykę. Doktorant omówił charakterystykę krwiotwórczych komórek macierzystych, przedstawił ogólne informacje na temat transplantacji allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych oraz źródeł i metod pozyskiwania HSC. Autor przedstawił ponadto szeroki przegląd aktualnej wiedzy na temat cytokin i ich funkcji, na temat subpopulacji limfocytów krwi i szpiku, a także krótko

przedstawił podstawowe informacje na temat ostrej i przewlekłej GvHD. Doktorant dowiódł, że posiada szeroką wiedzę związaną z tematyką i metodyką prowadzonych badań. Rozdział ten jest dobrym przygotowaniem i stanowi uzasadnienie dla wykonanych badań.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób odpowiedni do hipotezy badawczej.

Doktorant postawił sobie następujące zadania:

1. Porównanie stężenia cytokin o działaniu prozapalnym i immunosupresyjnym we krwi oraz szpiku pobranych od zdrowych dawców.
2. Ocena odsetka poszczególnych subpopulacji limfocytów w krwi oraz szpiku pobranych od zdrowych dawców.
3. Porównanie skuteczności poboru krwiotwórczych komórek macierzystych z uwzględnieniem wybranych parametrów morfologii krwi i metod poboru.
4. Analiza związku stężenia wybranych cytokin, subpopulacji limfocytów oraz wybranych parametrów morfologii krwi ze skutecznością poboru krwiotwórczych komórek macierzystych.

Jak wynika z lektury Rozprawy Doktorskiej Autor podjął się również zadania oceny wpływu stosowania czynnika wzrostu G-CSF na stężenie cytokin w krwi oraz poszukiwania korelacji między stężeniem cytokin a parametrami morfologicznymi i subpopulacjami limfocytów zarówno w szpiku, jak i w krwi.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorant opisuje charakterystykę 23 dawców szpiku oraz 28 dawców HSC pozyskiwanych z krwi po mobilizacji G-CSF. Opisuje również szczegółowo sposób pobrania krwi, wirowania w celu pozyskania osocza i mrożenia osocza. Przedstawia metodę oznaczania subpopulacji limfocytów w szpiku i krwi metodą cytometrii przepływowej oraz oznaczania stężenia cytokin metodą ELISA. Autor przedstawił również podstawowe informacje na temat zastosowanych metod analizy statystycznej.

Wyniki badań zostały opisane na 11 stronach oraz przedstawione w 14 tabelach i na jednej rycinie.

W podrozdziale „Stężenia cytokin w szpiku kostnym oraz we krwi obwodowej po mobilizacji czynnikiem wzrostu” porównując dwa rodzaje materiału przeszczepowego Autor wykazał, że stężenie IL-10, IFN-gamma, IL-2 i IL-1 jest wyższe, a stężenie TGF- β 1 niższe w krwi po stymulacji G-CSF w porównaniu do stężenia w szpiku. Nie stwierdził różnic w stężeniach pozostałych badanych cytokin, tj. TNF- α , IL-17A, IL-4 i IL-6. W krwi dawców Doktorant wykazał znamienny wzrost stężenia IL-10 po stymulacji G-CSF w

stosunku do stwierdzonych wartości fizjologicznych przed podaniem G-CSF, przy braku znamiennych różnic w stężeniach pozostałych badanych cytokin badanych przed i po podaniu G-CSF. Dodatkowo wykazał, że po stymulacji G-CSF we krwi znamienne wzrasta liczba leukocytów, odsetek i liczba neutrofili, eozynofili oraz limfocytów, wzrasta liczba monocytów, a także znamienne zmieniają się parametry związane z krwinkami czerwonymi i płytkami krwi. Ponadto Doktorant w grupie dawców szpiku porównał parametry morfologiczne szpiku i krwi pobranych od tych samych dawców, znajdując wiele istotnych statystycznie różnic, w tym wyższą liczbę bezwzględną leukocytów, neutrofili i limfocytów w szpiku. Wykazał również, że w szpiku kostnym dawców w porównaniu z krwią pobraną od tych samych dawców występuje wyższe fizjologiczne stężenie cytokin prozapalnych i aktywujących limfocyty, tj. $\text{IFN-}\gamma$, IL-1, IL-4, IL-6, $\text{TNF-}\alpha$, a niższe cytokiny o działaniu immunosupresyjnym, tj. $\text{TGF-}\beta$. Doktorant porównując odsetek poszczególnych subpopulacji limfocytów w szpiku i krwi stwierdził w krwi wyższy odsetek limfocytów ogółem, wyższy odsetek limfocytów Th, wyższy stosunek limfocytów CD4 do CD8 oraz wyższy odsetek komórek NK, natomiast niższy odsetek limfocytów B. Dodatkowo wykazał silną korelację między stężeniem $\text{IFN-}\gamma$ a odsetkiem komórek NK w szpiku oraz między stężeniem IL-1 a odsetkiem monocytów i bazofili. Oceniając potencjalny wpływ stężenia cytokin na skuteczność poboru HSC nie stwierdził związku między stężeniem badanych cytokin w krwi i szpiku, a liczbą komórek CD34+ w przeliczeniu na jednostkę objętości pobranego materiału przeszczepowego. W szpiku wykazał natomiast dodatnią korelację między liczbą komórek CD34 w przeliczeniu na jednostkę objętości pobranego materiału przeszczepowego a odsetkiem limfocytów T w krwi obwodowej oraz odsetkiem limfocytów ogółem w szpiku.

Uzyskane dane zostały poddane analizie w rozdziale „Dyskusja”. Autor na 15 stronach sprawnie i kompetentnie omówił wyniki własnych badań w kontekście prac innych autorów. Doktorant wykazał się zdolnością kojarzenia faktów i dobrą znajomością piśmiennictwa w postaci odnośników literaturowych. W rozdziale tym widać bardzo szeroką i kompleksową znajomość przedmiotu.

Zakończenie stanowi pięć wniosków sformułowanych przez Doktoranta, jak poniżej:

1. Stężenia cytokin we krwi obwodowej i szpiku kostnym wykazują znaczne różnice. Krwiotwórcze komórki macierzyste przebywające we krwi obwodowej są poddane działaniu większemu stężeniu cytokin prozapalnych. Mikrośrodowisko szpiku kostnego cechuje obniżone stężenie cytokin prozapalnych i znacznie podwyższone stężenie $\text{TGF-}\beta$ 1.

2. Podanie czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF) wpływa na stężenie cytokin we krwi dawców komórek macierzystych.
3. Krew i szpik kostny zdrowego dawcy szpiku różnią się istotnie pod względem 6 z 9 analizowanych cytokin (IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-6, TGF- β 1, TNF- α). Cytokiny te są obecne w szpiku kostnym w większym stężeniu niż we krwi. Brak istotnych różnic stężeń w przypadku IL-2, IL-10, IL-17A.
4. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniami analizowanych cytokin we krwi obwodowej oraz szpiku kostnym a ilością hematopoetycznych komórek macierzystych w materiale przeszczepowym.
5. Prognozowanie skuteczności poboru krwiotwórczych komórek macierzystych ze szpiku kostnego nie jest możliwe na podstawie analizy morfologii oraz stężenia cytokin w próbkach krwi obwodowej oraz szpiku kostnego zdrowych dawców. Możliwe jest prognozowanie ilości hematopoetycznych komórek macierzystych w pobieranym materiale przeszczepowym na podstawie analizy odsetka ogółu limfocytów T, limfocytów T pomocniczych oraz komórek NK we krwi obwodowej dawcy szpiku kostnego.

Magister Wojciech Fidyk na podstawie przeprowadzonych badań uzyskał odpowiedź na stawiane pytania i osiągnął postawione cele.

Na podkreślenie zasługuje opanowanie warsztatu badawczego, zwłaszcza teoretyczna i praktyczna znajomość badania krwi i szpiku metodą cytometrii przepływowej. Praca ta stanowi ważne rozszerzenie wiedzy na temat różnic biologicznych między źródłem komórek krwiotwórczych do alloHSCT jakim jest szpik, a źródłem jakim jest krew po stymulacji G-CSF. Uzyskane wyniki wskazują na wyższy potencjał immunosupresyjny szpiku w porównaniu z materiałem jakim jest krew po stymulacji G-CSF i przyczyniają się do wyjaśnienia przyczyny mniejszej częstości występowania GvHD po transplantacji szpiku w porównaniu z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych pozyskanych z krwi po mobilizacji za pomocą G-CSF. Stwierdzone wyższe stężenia TGF- β 1, cytokiny o działaniu immunosupresyjnym w szpiku w porównaniu z materiałem jakim jest krew po stymulacji G-CSF stanowi dobre uzasadnienie dla kontynuacji prowadzonych badań w celu ustalenia związku między stężeniem TGF- β 1 a występowaniem wznowy choroby nowotworowej, GvHD i innych powikłań po alloHSCT. Dodatkowo należy podkreślić, że Doktorant umiejętnie poddał krytycznej analizie niespójne do pewnego stopnia wyniki dotyczące stężenia cytokin w krwi w warunkach fizjologicznych, w krwi po stymulacji G-CSF oraz w szpiku.

Z obowiązku Recenzenta poniżej przedstawiam uwagi merytoryczne i redakcyjne, na które pragnę zwrócić uwagę Doktorantowi przed publikacją wyników przeprowadzonych badań. Badania te bowiem ze względu na ich wartość poznawczą i praktyczną zasługują na publikację, a także na kontynuację z uwzględnieniem wyników klinicznych alloHSCT.

Uwagi merytoryczne:

Poniżej przedstawiam główne uwagi krytyczne, które nasunęły mi się podczas lektury rozprawy.

1. W podrozdziale „Choroba przeszczep-przeciw- gospodarzowi” z Rozdziału „Wstęp” kilka podanych informacji jest nieścisłych.
 - a. Podział GvHD na ostrą i przewlekłą postać wg aktualnej klasyfikacji nie jest definiowane czasem, kiedy pojawiają się objawy (tzn. przed lub po +100 dniu), ale wyłącznie objawami, które różnicują ostrą i przewlekłą GvHD
 - b. Objawy przewlekłej GvHD nie są „zbliżone” do ostrej GvHD, jak opisuje to Doktorant. Objawy patognomiczne i wskazujące są specyficzne dla przewlekłej GvHD i dlatego pozwalają na różnicowej postaci przewlekłej z postacią ostrą choroby.
 - c. Informacja o leczeniu objawów GvHD, które „opiera się w dużej mierze na podawaniu glikokortykoidów” jest nieścisła. Steroidoterapia to standardowe i rekomendowane leczenie pierwszej linii zarówno ostrej, jak i przewlekłej GvHD.
 - d. W odniesieniu do czynników ryzyka GvHD warto odnieść się do znanego z literatury czynnika jakim jest wysoka zawartość w materiale przeszczepowym limfocytów T, przekraczająca ilość $2-3 \times 10^8$ limfocytów T w przeliczeniu na kg m.c. chorego. Informacja ta jest istotna w kontekście badanych i porównywanych przez Doktoranta parametrów materiału przeszczepowego jakim jest szpik z materiałem uzyskanym drogą leukaferozy z krwi obwodowej po mobilizacji HSC za pomocą G-CSF.
2. Sformułowanie Celu nr 3 nie jest jasne i nie znajduje odzwierciedlenia w Wynikach, Nie znalazłam w wynikach analizy dotyczącej związku między skutecznością poboru HSC ze szpiku i krwi a parametrami morfologicznymi krwi i szpiku, stąd Cel nr 3 i jego realizacja pozostają dla mnie niejasne, podobnie jak fragment Wniosku nr 5, który odnosi się do braku możliwości prognozowania skuteczności poboru

HSC na podstawie morfologii krwi i szpiku. Prawdopodobnie Autor przeprowadził taką analizę, ale nie przedstawił w pracy jej wyników. Autor poszukiwał natomiast związku między stężeniem cytokin, odsetkiem poszczególnych subpopulacji limfocytów oraz odsetkiem i bezwzględną liczbą limfocytów ogółem a skutecznością poboru HSC co zostało jasno i przejrzysto określone w Celu nr 4 i znajduje odzwierciedlenie w Wynikach i Wnioskach.

3. Jak wynika z lektury Rozprawy Doktorskiej Autor podjął się również zadania oceny wpływu stosowania G-CSF u dawcy na stężenie cytokin w krwi, a także poszukiwania korelacji między stężeniem cytokin a parametrami morfologicznymi i subpopulacjami limfocytów zarówno w szpiku, jak i w krwi. Te zadania badawcze nie znalazły jednak odzwierciedlenia w Celach pracy, a należy podkreślić, że są bardzo ciekawe i mają charakter poznawczy.
4. Nie jest zrozumiałe dla mnie Wniosek nr 2, tj. stwierdzenie przez Doktoranta, że podanie czynnika wzrostu G-CSF wpływa, tu cytuję: „na stężenie cytokin we krwi dawców”. Jeżeli dobrze rozumiem wyniki przedstawione w podrozdziale 5.1.2 i w tabeli nr 4 podanie G-CSF wpływa znamienne jedynie na stężenie IL-10, bez wpływu na inne cytokiny, stąd takie ogólne sformułowanie wniosku nie wydaje się uzasadnione.
5. We wnioskach Doktorant nie odniósł się do celu nr 2, tzn. nie podsumował uzyskanych wyników badania subpopulacji limfocytów w krwi i szpiku. Analiza Wyników i lektura Dyskusji jasno wskazują, że Autor zrealizował ten cel pracy, brakuje jednak podsumowania odnośnych wyników badań we Wnioskach.
6. Wyniki oznaczeń stężenia poszczególnych cytokin w szpiku, krwi obwodowej w stanie fizjologicznym oraz w krwi obwodowej po stymulacji G-CSF są niespójne. Należy jednak podkreślić, że Doktorant przeprowadził krytyczną analizę uzyskanych wyników wskazując na możliwe przyczyny metodyczne/techniczne stwierdzonych rozbieżności. Warto byłoby rozważyć umieszczenie we Wnioskach poczynionych spostrzeżeń metodyczno-technicznych.
7. Wnioski 3, 4 i 5 są dobrze udokumentowane uzyskanymi wynikami, wynikają z przeprowadzonych badań i odnoszą się do pytań postawionych w celach pracy (z drobnymi uwagami do Wniosku nr 5, które przedstawiono powyżej).

Uwagi redakcyjne:

Praca napisana jest starannie, poprawnym językiem bez błędów stylistycznych i interpunkcyjnych. Spis piśmiennictwa i cytowania w pracy są staranne i poprawne. Poniżej wymieniono zauważone drobne usterki redakcyjne, niektóre o charakterze marginalnym lub polemicznym.

1. W pracy Autor używa zamiennie terminu komórki macierzyste, macierzyste komórki krwiotwórcze, krwiotwórcze komórki macierzyste. Wydaje się, że najbardziej poprawnym stylistycznie terminem, odpowiadającym nazwie w piśmiennictwie angielskojęzycznym jest termin „krwiotwórcze komórki macierzyste” (taką nazwę Autor podał w Wykazie skrótów), ewentualnie możliwe jest korzystanie z terminu „komórki krwiotwórcze”, co jest określeniem nieco szerszym niż „krwiotwórcze komórki macierzyste”, ale ściślejszym niż szerokie znaczeniowo pojęcie komórek macierzystych. W publikacji o charakterze naukowym warto stosować jednolite nazewnictwo. Podobna uwaga dotyczy np. nazwy choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (ang. graft-versus-host-disease, GvHD). W pracy polska nazwa stosowane jest w niejednolitej formie (przeciw lub przeciwko, z lub bez myślnika)
2. Skrót HSC oznacza krwiotwórcze komórki macierzyste, stąd w tekście nie jest potrzebne dodawanie słowa komórki do skrótu HSC (tj. komórki HSC)
3. W polskiej literaturze przyjmuje się, że termin „przeszczep” używany jest w odniesieniu do przeszczepianej tkanki, natomiast w odniesieniu do procedury, czyli transplantacji, należy używać terminu „przeszczepienie” (zamiennie ze słowem „transplantacja”).
4. Sformułowanie Celu nr 3 i 4 byłoby jaśniejsze, jeśli zostałyby wprowadzone korekty redakcyjne. W odniesieniu do Celu nr 3: jeśli używany jest termin „porównanie” należy jasno określić między jakimi grupami porównuje się daną zmienną. W odniesieniu do Celu nr 4: zwykle używając terminu „Analiza związku” określa się między jakimi zmiennymi poszukiwany jest taki związek. Można również poprawnie sformułować cel jako analizę związku jednej zmiennej z innymi zmiennymi. Inny prawidłowy termin to „badanie wpływu jednej zmiennej na drugą”.
5. Autor w pracy porównuje u zdrowych dawców stężenie cytokin i subpopulacje limfocytów w krwi w warunkach fizjologicznych, w krwi po mobilizacji HSC za pomocą G-CSF oraz w szpiku. W celu ułatwienia czytelnikowi zrozumienia Celów pracy warto ściśle określić jaki materiał będzie badany i porównywany. Być może szersze wprowadzenie terminu PBSC (z j. ang. peripheral blood stem cell) ułatwiłoby lekturę pracy (np. używanie określenia dawcy PBSC i dawcy szpiku, krew pobrana od dawców PBSC przed i po stymulacji G-CSF, krew pobrana od

dawców szpiku itd.). Autor zaledwie jeden raz, w rozdziale Materiał i metody, używa tego przydatnego terminu.

6. Liczba i kolejność Wniosków nie odpowiadają ściśle liczbie i kolejności sformułowanych Celów, co nieco utrudnia odbiór pracy (przy dużej liczbie wyników można uzyskać zgodność liczby i kolejności Celów z liczbą i kolejnością Wniosków np. poprzez wprowadzenie podpunktów do głównych punktów z Wnioskami). Dodatkowo brakuje Wniosku dotyczącego Celu określonego jako „ocena procentowego udziału poszczególnych subpopulacji limfocytów we krwi oraz szpiku kostnym zdrowych dawców”, o czym wspomniano w Uwagach merytorycznych, natomiast pojawia się Wniosek dotyczący wpływu podania G-CSF na stężenie cytokin we krwi dawców PBSC, które to zadanie badawcze nie zostało uwzględnione w Celach pracy.
7. Informacje na temat liczby włączonych do badania dawców znalazły się w rozdziale Materiał, podrozdział Charakterystyka dawców. Warto byłoby jednak podać liczbę badanych dawców również w tabelach w rozdziale Wyniki. Ułatwiłoby to znacznie interpretację uzyskanych wyników podczas lektury tego rozdziału.
8. Autor nie podał jednostek miary w odniesieniu do parametrów morfologicznych krwi i szpiku w tabeli nr 6.
9. Brak numeracji pozycji bibliografii uniemożliwia szczegółową ocenę obszerności cytowanego piśmiennictwa.

Wszystkie wymienione wyżej uwagi i niedociągnięcia nie mają istotnego wpływu na wysoką ocenę wartości merytorycznej pracy. Mogą być one z łatwością poprawione podczas przygotowania pracy do druku. Uzyskane wyniki zasługują bowiem na publikację. W realizacji pracy Doktorant wykazał się dojrzałością naukową, umiejętnością korzystania z piśmiennictwa, planowania badań oraz ich realizacji z doborem odpowiednich metod badawczych. Umiejętnie przeprowadził również krytyczną analizę poczynionych obserwacji.

Podsumowując, przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Wojciecha Fidyka „Subpopulacje limfocytów i profil cytokinowy w materiałach przeszczepowych pobieranych z krwi lub szpiku zdrowych dawców komórek macierzystych” stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Autora, wskazuje na dużą teoretyczną wiedzę Doktoranta oraz umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Tym samym praca ta spełnia wszystkie metodologiczne i merytoryczne wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym

obowiązującą aktualnie w Polsce. Mam zaszczyt i przyjemność przedstawić wniosek o dopuszczenie pracy do publicznej obrony.

Anna Czyż

prof. dr hab. n. med.

