



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

KIEROWNIK KLINIKI: prof. dr hab. Lidia Gil

60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84 ; tel. +48 61 854 93 83/ fax +48 61 854 93 56
e-mail: lidia.gil@usk.poznan.pl; sekretariat: e-mail: jadviga.dworek@usk.poznan.pl

Poznań, dnia 22.03.2024 r

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Łęckiej

Metabolizm żelaza w świetle stanu jego przeładowania u dzieci z ostrymi białaczkami lub poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

W hematologii stan przeładowania żelazem niekorzystnie wpływa na całkowite przeżycie, jakość życia i ryzyko powikłań narządowych, co zostało dobrze udokumentowane u dorosłych pacjentów. W analizach różnych grup badawczych na świecie potwierdzono także zwiększone ryzyko powikłań toksycznych i infekcyjnych u chorych poddawanych transplantacji komórek hematopoetycznych, u których przed przeszczepieniem potwierdzono przeładowanie żelazem, oraz ryzyko wznowy choroby w przypadku obecności tego stanu po transplantacji. Brakuje danych na temat stanu przeładowania żelazem w populacji dziecięcej, zarówno w odniesieniu do diagnostyki, jak i znaczenia rokowniczego. Temat badań podjęty przez doktorantkę jest więc niezmiernie ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Moniki Łęckiej jest oparta o cykl czterech publikacji oryginalnych o łącznej punktacji IF 16,97 i MEiN 580.

Praca obejmuje 77 strony. Rozprawa obejmuje wykaz publikacji stanowiących cykl wraz z ich kopiami, wstęp, założenia i cel pracy, omówienie publikacji stanowiących cykl, wyniki, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

Wstęp jest bardzo syntetyczny, ale bardzo dobrze wprowadza w zagadnienia poruszane w publikacjach stanowiących cykl. Doktorantka wskazuje na główne przyczyny stanów przeładowania żelazem u dzieci poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu oraz transplantacji komórek krwiotwórczych. Krytycznie odnosi się do oznaczania ferrytyny jako najczęściej stosowanego markera oceny stanu przeładowania żelazem. Dyskutuje inne możliwości laboratoryjnej oceny tego stanu.

Celem ogólnym pracy było wykazanie znaczących zaburzeń w obrębie badanych parametrów gospodarki żelaza u dzieci leczonych z powodu białaczek lub podawanych transplantacji komórek krwiotwórczych. Cele szczegółowe określono w poszczególnych publikacjach:

1. Retrospektywna ocena wpływu stężenia ferrytyny na odległe wyniki leczenia onkologicznego lub przeszczepiania komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrymi białaczkami;
2. Prospektywne określenie roli parametrów metabolizmu żelaza tj. ferrytyny, hepcydyny, NTBI, LPI w stanach przeładowania żelaza u dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek lub poddawanych HCT;
3. Prospektywna ocena wartości prognostycznej parametrów metabolizmu żelaza u dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek lub poddawanych HCT;
4. Dokonanie przeglądu i analizy dostępnej literatury naukowej dotyczącej roli hepcydyny w grupie pacjentów z ostrymi białaczkami lub poddawanych HCT.

W pracy „Impact of ferritin serum concentration on survival in children with acute leukemia: a long term follow-up” (Łęcka M, Czyżewski K, Dębski R, Wysocki M, Styczyński J. AHP 2021) doktorantka poddała analizie 71 dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek. Badanie, które miało charakter retrospektywny, potwierdziło, że stężenie ferrytyny w

surowicy przekraczające 1000 $\mu\text{g/l}$ jest markerem niekorzystnego przeżycia dzieci poddanych chemioterapii lub chemioterapii i allotransplantacji komórek krwiotwórczych.

W publikacji „Unbalance in iron metabolism in childhood leukemia converges with treatment intensity: biochemical and clinical analysis” (Łęcka M, Słomka A, Albrecht K, Żekanowska E, Romiszewski M, Styczyński J. *Cancers* 2021) o charakterze prospektywnym, doktorantka poddała analizie parametry odnoszące się do zasobów żelaza w organizmie, białek regulujących wchłanianie żelaza i jego uwalnianie z tkanek oraz białek regulujących erytropoetyczną aktywność szpiku u dzieci z ostrą białaczką *de novo*, dzieci po zakończeniu leczenia intensywnego białaczek, dzieci po HCT oraz w grupie kontrolnej. Badanie wykazało, że zaburzenia metabolizmu żelaza nasilają się wraz z intensywnością terapii onkologicznej, a toksyczne frakcje żelaza – NTBI i LPI – narastają w trakcie leczenia.

Kolejna publikacja „Soluble hemojuvelin and ferritin: potential prognostic markers in pediatric hematopoietic cell transplantation” (Styczyński J, Słomka A, Łęcka M, Albrecht K, Romiszewski M, Pogorzała M, Kubicka M, Kuryło-Rafińska B, Tejsa B, Gadomska G, Kolasińska-Dams E, Michalska M, Żekanowska E. *Cancers* 2023) miała charakter prospektywny. Badanie dotyczyło dzieci leczonych z zastosowaniem transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, a analizie poddano 12 parametrów metabolizmu żelaza. W pracy wykazano po raz pierwszy, że wysokie stężenie ferrytyny i niskie stężenie rozpuszczalnej hemojuweliny ma niekorzystny wpływ na całkowite przeżycie i przeżycie wolne od zdarzeń u dzieci poddanych alloHCT.

Praca „Hepcidin in children and adults with acute leukemia or undergoing hematopoietic cell transplantation: a systematic review” (Słomka A, Łęcka M, Styczyński J. *Cancers* 2022) ma charakter przeglądowy i dotyczy roli hepcydyny w ostrych białaczkach i po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Wyniki analizy są bardzo cenne. Wskazują one mianowicie na fakt, że leczenie ostrych białaczek i HCT wpływa znacząco na stężenie hepcydyny. Z drugiej strony brak jest standaryzacji metod laboratoryjnych oznaczania stężenia hepcydyny.

W pracach oryginalnych analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem adekwatnych metod statystycznych.

Wnioski są sformułowane prawidłowo i wynikają z przeprowadzonych badań.

Piśmiennictwo obejmuje 14 pozycji (poza piśmiennictwem w pracach stanowiących cykl); dominuje piśmiennictwo zagraniczne, jest ono odpowiednio dobrane i wykorzystane w pracy. Stanowi dobry przegląd aktualnej literatury dotyczącej przeprowadzanych badań i dowodzi dobrej znajomości badanego zagadnienia.

Rozprawa napisana jest poprawnym językiem, z dbałością o stronę graficzną. Autorka zachowuje właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Doktorantka wykazała się umiejętnością formułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i ważne wyniki oraz przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktorantka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Podsumowując, rozprawa jest oryginalnym dorobkiem autorki; spełnia warunki określone Ustawą z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.202, poz. 742).

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lekarz Moniki Łęckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na nowatorstwo podjętego tematu, a także jego realizację, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy

Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil

