



Lublin, dnia 03.03.2024

Recenzja

pracy doktorskiej lek. Monika Łęcka

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

przygotowana na prośbę i zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Pacjenci pediatryczni z ostrymi białaczkami podawani terapii przeciwnowotworowej oraz pacjenci po transplantacji komórek krwiotwórczych wymagają wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych w trakcie całego leczenia. Nieuniknioną konsekwencją przetoczeń jest stan przeładowania żelazem (akumulacja żelaza w organizmie), a co za tym idzie ryzyko uszkodzenia narządów wewnętrznych i rozwoju zakażeń. W codziennej praktyce lekarskiej najczęściej stosowanym parametrem do oceny stanu przeładowania jest ferrytyna. W literaturze pojawiły się także dane o nowych, specyficznych markerach, takich jak hepcydyna i hemojuwelina. Hepcydyna jest białkiem produkowanym głównie w komórkach wątroby i jest najistotniejszym czynnikiem regulującym gospodarkę żelazem w ustroju. Hepcydyna natomiast podlega kontroli obejmującej między innymi hemojuwelinę. Dokładne monitorowanie gospodarki żelaza dzieci z ostrymi białaczkami (AL) oraz po transplantacji komórek krwiotwórczych (HCT) pozwoli na szybką interwencję terapeutyczną i zminimalizuje skutki przeładowania żelazem. Bardzo interesujące są także dane w literaturze odnoszące się do wpływu zaburzeń metabolizmu żelaza na efekt leczenia przeciwnowotworowego. Jednak raporty dotyczą głównie pacjentów dorosłych. W związku z powyższym, temat podjęty przez Doktorantkę dotyczący analizy metabolizmu żelaza w odniesieniu do stanu jego przeładowania u dzieci leczonych z powodu AL lub poddawanych HCT jest aktualny i niezwykle istotny dla hematologów i onkologów dziecięcych.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Monika Łęcka pt. „Metabolizm żelaza w świetle stanu jego przeładowania u dzieci z ostrymi białaczkami lub poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych” jest starannie zredagowanym i oprawionym wydrukiem komputerowym.

Praca doktorska składa się z 75 stron i opiera się na cyklu czterech pełnotekstowych prac opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie (*Acta Haematologica Polonica* i *Cancers*) w latach





2021-2023. W dwóch pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, w kolejnych trzecim i drugim autorem. Prace stanowią spójny ciąg chronologiczny: począwszy od analizy retrospektywnej, następnie prospektywnej analizy laboratoryjnej i klinicznej, a ostatnia praca jest przeglądem systematycznym. Bardzo pomocny jest załączony na początku rozprawy „Wykaz Skrótów” zastosowanych w pracy. Całość badań uzyskała pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy. Przedstawiono również oświadczenia współautorów publikacji.

We „Wstępie” Doktorantka zwięźle omawia problematykę stanowiącą cele Jej badań, koncentrując uwagę na tematyce swojej pracy. Podsumowuje aktualne dane z piśmiennictwa (14 pozycji angielskojęzycznych) dotyczące parametrów oceny metabolizmu żelaza. Na końcu rozdziału Doktorantka uzasadnia wybór podjętych badań, co wskazuje na dużą wiedzę Doktorantki dotyczącą przedstawianego tematu badawczego.

Doktorantka sformułowała cel nadrzędny oraz cztery cele szczegółowe w sposób jasny i precyzyjny oraz interesujący z poznawczego punktu widzenia. Głównym celem pracy było wykazanie istotnych zaburzeń w obrębie badanych parametrów gospodarki żelaza u dzieci leczonych z powodu białaczki lub poddawanych transplantacji szpiku kostnego. Cele szczegółowe zostały zrealizowane w poszczególnych publikacjach.

Pierwsza z cyklu prac pt. „*Impact of ferritin serum concentration on survival in children with acute leukemia: a long-term follow-up*” dotyczy oceny wpływu stężenia ferrytyny na odległe wyniki leczenia onkologicznego lub przeszczepiania komórek krwiotwórczych u dzieci z ostrymi białaczkami. Badanie retrospektywne obejmowało 71 pacjentów leczonych w latach 2005-2011 z powodu ALL (n=54) lub AML (n=17). Analizowano cztery parametry tj. stężenie ferrytyny w surowicy, aktywność ALT, stężenie LDH i CRP. Za marker przeładowania żelazem uznano stężenie ferrytyny w surowicy $>1000\mu\text{g/l}$. Wyniki analizy wykazały, że stężenie ferrytyny w surowicy $>1000\mu\text{g/l}$ jest niekorzystnym markerem prognostycznym przeżycia u dzieci z ostrą białaczką leczonych chemioterapią z HCT lub bez HCT.

Druga publikacja pt. „*Unbalance in iron metabolism in childhood leukemia converges with treatment intensity: biochemical and clinical analysis*” odnosiła się do określenia roli parametrów metabolizmu żelaza takich jak ferrytyna, hepcydyna, NTBI, LPI w stanach przeładowania żelaza u dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek lub poddawanych HCT. Była to analiza prospektywna, która obejmowała 85 dzieci. Pacjentów podzielono na 4 grupy. Pierwszą grupę stanowiły dzieci bez chorób szpiku i układu czerwonokrwinkowego (grupa kontrolna, n=18), kolejne to dzieci z rozpoznaną białaczką *de novo* (n= 18), dzieci po zakończonym leczeniu intensywnym białaczki (n=25), dzieci po





transplantacji komórek krwiotwórczych (n=21). Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że zaburzenia metabolizmu żelaza nasilają się wraz z intensywnością leczenia onkologicznego.

W kolejnej pracy pt. *„Soluble hemojuvelin and ferritin: potential prognostic markers in pediatric hematopoietic cell transplantation”*, w moim odczuciu najbardziej interesującej, Doktorantka podjęła się oceny wartości prognostycznej parametrów metabolizmu żelaza u dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek lub poddawanych HCT. W grupie pacjentów pediatrycznych przeanalizowano wartość prognostyczną 12 parametrów metabolizmu żelaza. Badanie prospektywne objęło 137 dzieci, w tym grupę badaną stanowili pacjenci z AL po intensywnym leczeniu (n=50) oraz po HCT (n=32). Wyniki grupy badanej odniesiono do 55 pacjentów (dzieci bez chorób szpiku i układu czerwono krwinkowego oraz dzieci w momencie rozpoznania AL). Mediana czasu obserwacji wyniosła 2,2 roku. Należy podkreślić, że po raz pierwszy wykazano, że wysokie stężenie ferrytyny i niskie stężenie rozpuszczalnej formy hemojuweliny ma niekorzystny wpływ na OS i EFS u dzieci po HCT.

Ostatnia z cyklu praca pt. *„Hepcidin in children and adults with acute leukemia or undergoing hematopoietic cell transplantation: a systematic review”* jest przeglądem systematycznym dotyczącym aktualnego stanu wiedzy na temat roli hepcydyny w ostrej białaczce czy po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Na podstawie przeanalizowanych prac Doktorantka wykazała, że leczenie AL i HCT znacząco wpływa na stężenie hepcydyny. Ponadto, stężenie hepcydyny może być markerem prognozującym wyniki liczenia po HCT. Ograniczeniem raportowanych badań był przede wszystkim brak standaryzacji metod laboratoryjnych oznaczania stężenia hepcydyny, co wpłynęło na interpretację i porównanie wyników.

W przedstawionych pracach oryginalnych charakterystyka grupy badanej, metodyka badań oraz sposoby analizy danych zostały dobrane właściwie do realizacji zamierzonych celów. Do analizy uzyskanych wyników zastosowano adekwatne testy statystyczne. Wyniki zostały przedstawione zarówno w formie opisowej i graficznej (tabele, wykresy, ryciny), co porządkuje prezentowane dane i ułatwia ich zrozumienie. W dyskusji Doktorantka niezwykle szczegółowo i wnikliwie omawia wyniki własnych badań w odniesieniu do raportów innych autorów, co stanowi wyraz dużej wiedzy teoretycznej i kompetencji Doktorantki, zrozumienia przeprowadzonych badań i ich krytycznej analizy w stosunku do prac innych grup badawczych. W dyskusji przedstawia także ograniczenia prowadzonych swoich badań (badanie retrospektywne, zbyt mała grupa pacjentów). Praca przeglądowa systematyzuje wiedzę na temat znaczenia hepcydyny u pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Piśmiennictwo, głównie anglojęzyczne, obejmuje przegląd aktualnej literatury dotyczącej omawianej tematyki i zostało przez Doktorantkę dobrane zgodnie z poruszaną problematyką. Prace są napisane w zrozumiałym i uporządkowanym sposób, co umożliwia





czytelnikowi prześledzenie stawianych w pracach celów oraz analizę uzyskanych wyników. Przedstawione prace świadczą o przygotowaniu merytorycznym Doktorantki do zaplanowanych badań i umiejętności samodzielnego rozwiązania problemu naukowego.

W rozdziale „Podsumowanie i wnioski”, Doktorantka krótko opisuje wyniki swoich analiz. Przedstawione cztery wnioski są merytorycznie poprawne i wynikają z przeprowadzonych badań, które w pełni korelują z prezentowanymi na początku pracy celami. Wnioski mają przede wszystkim bardzo dużą wartość kliniczną.

Rozprawę doktorską uzupełniają przejrzyste streszczenia w języku polskim oraz angielskim.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną. Drobne błędy stylistyczne i edytorskie są nieliczne i dowodzą samodzielności wykonanej pracy. Doktorantka wykazała się dobrym przygotowaniem teoretycznym problematyki prowadzonych badań oraz umiejętnością krytycznej analizy uzyskanych wyników. Doktorantka uzyskała interesujące i praktycznie ważne wyniki oraz osiągnęła zamierzone cele, dając dowód swojej dojrzałości badawczej i naukowej.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska jest interesująca i wnosi istotne wartości poznawcze. Merytoryczna strona pracy również nie budzi istotnych zastrzeżeń.

Podsumowując, rozprawa doktorska spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dn. 3 lipca 2018. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r. poz. 1669 z późn.zm). Przedstawioną rozprawę doktorską oceniam pozytywnie i ze względu na ambitny temat oraz cenną wartość naukową i kliniczną z satysfakcją wnioskuję o jej wyróżnienie.

UZASADNIENIE

Rozprawa doktorska przedstawiona mi do oceny wzbogaca wiedzę na temat metabolizmu żelaza w u dzieci z ostrymi białaczkami lub poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych, zwłaszcza w odniesieniu do stanu jego przeładowania. Stan przeładowania żelazem skutkuje zwiększonym ryzykiem powikłań infekcyjnych oraz upośledzeniem czynności wielu narządów. W związku z tym powyższym tematyka, którą zajęła się Doktorantka jest bardzo ważna i aktualna, a wyniki przeprowadzonych badań mają istotną wartość kliniczną. Wprowadzenie nowych, specyficznych czynników do monitorowania stanu przeładowania żelazem pozwoliłoby na szybkie wdrożenie





postępowania terapeutycznego i uniknięcie poważnych skutków. Dodatkowo, Doktorantka podjęła się bardzo istotnego tematu dotyczącego wpływu zaburzeń metabolizmu żelaza na wyniki leczenia przeciwnowotworowego. Na uwagę zasługuje fakt, że po raz pierwszy Doktorantka na podstawie swoich badań wykazała, że wysokie stężenie ferrytyny i niskie stężenie rozpuszczalnej formy hemojuweliny ma niekorzystny wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie wolnej od zdarzeń u dzieci po HCT. O dużym znaczeniu naukowym przeprowadzonych badań, co chciałabym podkreślić, świadczy także ich publikacja w recenzowanych, wysokopunktowanych czasopismach naukowych. Daje to podstawę do wnioskowania o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. Monika Łęcka.

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

Joanna Zawitkowska
dr hab. n. med. Joanna Zawitkowska

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Dziecięcej

II Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

