



Lublin, 7 stycznia 2023

**Ocena**  
**rozprawy doktorskiej lek. med. Justyny Miśkiewicz-Bujny**  
**pt. „Analiza wyników allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych**  
**w leczeniu wrodzonych lub nabytych chorób wieku niemowlęcego”**

Leczenie dzieci z zastosowaniem wysokospecjalistycznych procedur medycznych wiążących się z ryzykiem poważnych i zagrażających życiu powikłań jest dla lekarzy wyzwaniem medycznym, etycznym i logistycznym. Zadanie to jest szczególnie trudne, gdy pacjentami są dzieci do ukończenia 1 roku życia, a choroby, z powodu których przeprowadza się transplantacje komórek krwiotwórczych, zagrażają bezpośrednio ich życiu lub niosą ryzyko poważnego zaburzenia ich dalszego rozwoju. Specyfiką tej grupy wiekowej jest również to, że rozpoznawane są wtedy rzadkie choroby uwarunkowane genetycznie takie jak wrodzone błędy odporności lub wrodzone błędy metabolizmu, których leczenie z zastosowaniem przeszczepienia komórek krwiotwórczych jest związane z dodatkowymi wyzwaniami diagnostycznymi oraz koniecznością wielospecjalistycznej opieki przed i około-przeszczepowej. W tym kontekście, temat badań podjęty przez Doktorantkę jest aktualny i ważny przede wszystkim z punktu widzenia możliwości zastosowania wyników badań w praktyce, ale ze względu na małą ilość publikacji na ten temat w uznanych czasopismach medycznych, ma również istotną wartość poznawczą.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Justyny Miśkiewicz-Bujny ma formę cyklu trzech opublikowanych artykułów spójnych tematycznie i odpowiadających tytułowi rozprawy. Praca jest podzielona na 13 rozdziałów. Na początku autorka umieściła wykaz skrótów. Z obowiązku recenzenta chciałam zauważyć, że wykaz nie obejmuje wszystkich skrótów użytych w pracy. Pominięte zostały przykładowo WWM, CMV, EBV, ADV, HLA, DMSO i inne. Streszczenia w języku polskim i angielskim są jasne i czytelne.

W rozdziale zatytułowanym „wprowadzenie” autorka przedstawia podstawowe informacje o powikłaniach po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz omawia szczególne wskazania do

transplantacji u dzieci z wrodzonymi wadami metabolizmu. Wybór do cyklu publikacji dwu artykułów dotyczących zabiegów przeszczepienia u dzieci z tymi właśnie wrodzonymi zaburzeniami jest w mojej ocenie szczególnie wartościową tą rozprawą. W Polsce, w porównaniu do innych krajów Europy, przeszczepienia komórek krwiotwórczych we wrodzonych chorobach metabolicznych są nadal przeprowadzane znacznie rzadziej i w związku z tym publikacje dotyczące całościowych wyników oraz opisy szczególnie trudnych lub nietypowych przypadków przeszczepienia w tej grupie chorób są według mnie istotne dla poszerzenia wiedzy lekarzy pediatrów różnych specjalności szczegółowych na temat możliwości, nadziei, ale również zagrożeń związanych z tą metodą leczenia. Ostatni akapit wprowadzenia, w którym Doktorantka podkreśla odrębności wieku niemowlęcego, które mogą wpływać na wyniki przeszczepienia jest niezwykle istotny i w mojej opinii należałoby go nieco rozwinąć np. o odrębności w zakresie powikłań infekcyjnych u dzieci z chorobami wrodzonymi, podkreślenie roli czasu doboru dawcy, który w wielu przypadkach jest najbardziej istotnym czynnikiem powodzenia zabiegu oraz dodać piśmiennictwo.

Cele pracy zostały sformułowane jasno i określają założenia poszczególnych publikacji a w połączeniu z celem ogólnym określonym w streszczeniach (nie powtórzonych w tym rozdziale) dają jasny obraz założeń, jakie autorka przyjęła dla swojej pracy.

Metodyka rozprawy jest prostą konsekwencją wybranej konwencji pracy i polega na opisie metod zastosowanych w poszczególnych artykułach.

Zasadniczą część pracy jest omówieniem i reprintem trzech publikacji poświęconych tematyce przeszczepienia komórek krwiotwórczych u niemowląt. Dwa z tych artykułów ukazały się w wiodących w swoich dziedzinach czasopismach zagranicznych: *Bone Marrow Transplantation* o współczynniku wpływu IF 5,174 i 140 punktach MNiSW i *Frontiers in Pediatrics* o współczynniku wpływu IF 3,569 i 70 punktach MNiSW. Trzecia praca została opublikowana w czasopiśmie polskim o wysokiej punktacji MNiSW. Ranga wymienionych czasopism gwarantuje, że ogłaszane tam prace są recenzowane przez ekspertów ze swoich dziedzin a wiele zgłoszonych prac nie jest tam kwalifikowanych do publikacji.

Według mnie na podkreślenie zasługuje fakt, że we wszystkich trzech artykułach włączonych do cyklu stanowiącego ocenianą rozprawę Doktorantka jest pierwszym autorem, co sugeruje jej aktywną rolę w zespole klinicznym i naukowym Jednostki w której pracuje i której doświadczenia w opiece nad najmłodszymi pacjentami są opisane we włączonych do cyklu artykułach.

Zawarta na 4 stronach zwięzła dyskusja umiejętnie podkreśla atuty publikacji, którymi są w kolejno: pierwszy opublikowany przypadek leczenia niewydolności szpiku towarzyszącej wrodzonej miopatii, opis wyników przeszczepienia dużej grupy niemowląt ze zwróceniem uwagi z jednej strony na gorsze wyniki w aspekcie przeżycia a z drugiej strony na ocenę rozwoju i funkcjonowania po allo-HSCT u tej grupy dzieci i w trzecim przypadku na sukces związany z zastosowaniem niestandardowej profilaktyki SOS u dziecka z wrodzoną chorobą metaboliczną. W dyskusji Doktorantka również umiejętnie konfrontuje swoje badania z publikacjami innych badaczy. W przypadku pierwszej pracy



dotyczącej dziecka z wrodzoną miopatią przedstawiła interesującą hipotezę o nadwrażliwości na czynniki toksyczne takie jak chemioterapia lub DMSO. Dobrze też zostało przez autorkę uzasadnione w oparciu o aktualny stan wiedzy zastosowanie leku poza zarejestrowanymi wskazaniami u dziecka z osteopetrozą złośliwą. Największym atutem rozprawy doktorskiej jest jednak w mojej ocenie zebranie i krytyczna ocena kompleksowych danych o dużej liczbie przeszczepień komórek krwiotwórczych u niemowląt. Obserwacja dotycząca wyższej śmiertelności w tej grupie wiekowej ma istotny aspekt praktyczny i pozwala lekarzom na dokładniejszą ocenę trudności związanych z tą procedurą podczas kwalifikacji chorych do zabiegu oraz w trakcie jego przeprowadzania. Obserwacja, dotycząca częstszego występowania cGvHD u pacjentów w analizowanej grupie wymaga według mnie głębszej analizy i sugerowałabym w przyszłości wzięcie pod uwagę źródła komórek krwiotwórczych jako czynnika predestynującego do występowania GvHD u dzieci. Według Handbook EBMT 2019 ryzyko cGVHD u biorców jest istotnie wyższe przy zastosowaniu komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej, co w przypadku biorców pediatrycznych, zwłaszcza przeszczepianych z powodu chorób nie-nowotworowych przekłada się na ogólne przeżycie po HSCT.

Bardzo ważną częścią pracy jest próba opisanie późnych następstw transplantacji komórek krwiotwórczych wykonanej w pierwszym roku życia. Autorka słusznie zwraca uwagę na możliwy wpływ toksyczności dotyczących narządów zmysłów, zwłaszcza wzroku, oraz neurotoksyczności na rozwój psychomotoryczny w pierwszych latach życia. Zaburzenia rozwojowe takie jak opóźnienie rozwoju funkcji motorycznych lub rozwoju mowy mogą mieć konsekwencje dla jakości życia dziecka i w przyszłości osoby dorosłej. Dość lakonicznie potraktowane są przez Doktorantkę w dyskusji inne późne następstwa w tym endokrynologiczne, metaboliczne i narządowe, co można tłumaczyć z jednej strony niewielkim materiałem własnym a z drugiej małą liczbą publikacji rzetelnie opisujących ten problem. Tym bardziej wartościowe jest podjęcie tego tematu i mam nadzieję, że zainteresowania naukowe Doktorantki pozwolą w przyszłości dokładniej zbadać tą problematykę.

Wnioski są przedstawione w sposób opisowy ale dobrze odpowiadają na postawiony ogólny i szczegółowe cele pracy.

Piśmiennictwo obejmuje 37 pozycji, prawidłowo dobranych i zacytowanych, za wyjątkiem pozycji nr 20, która jest podręcznikiem pediatrii sprzed prawie 30 lat i w mojej opinii, zwłaszcza w zakresie wiedzy o chorobach wrodzonych i transplantacjach komórek krwiotwórczych nie jest odpowiednim źródłem.

Nieliczne, krytyczne uwagi nie zmieniają mojej opinii, że Doktorantka wykazała się umiejętnością formułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, a rozprawa przygotowana jako cykl publikacji jest potwierdzeniem jej sprawności naukowej i właściwym kierunkiem do dalszego zawodowego i naukowego rozwoju.

Podsumowując, Autorka opanowała umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Rozprawa doktorska lekarz medycyny Justyny Miśkiewicz-Bujny stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia warunki określone w art. 187 ust 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018

Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj, Dz. U. 2018 poz. 1668). Przedstawioną rozprawę doktorską oceniam pozytywnie i wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz medycyny Justyny Miśkiewicz-Bujny do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Drabko