

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych (allo-HSCT) jest niejednokrotnie jedyną dostępną metodą ratującą życie pacjentów z chorobami nowotworowymi oraz nienowotworowymi. Niestety, powikłania procedury przeszczepowej wciąż stanowią ograniczenie tej metody leczenia. Jednym z najczęściej występujących powikłań po procedurze allo-HSCT jest ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *acute graft-vs.-host disease* – aGVHD), która występuje u około połowy pacjentów i stanowi jedną z głównych przyczyn śmierci niezwiązaną ze wznową[1]. Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi dotyczy zwykle skóry, przewodu pokarmowego i wątroby. Poznane są czynniki ryzyka aGVHD, do których należą m.in.: wiek pacjenta, rodzaj kondycjonowania, rodzaj dawcy, zgodność w antygenach HLA między dawcą a biorcą[2]. Niemniej, w praktyce klinicznej nie są dostępne żadne metody, które umożliwiłyby wyodrębnienie grupy pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia aGVHD, w tym sterydoopornej postaci aGVHD. Poznanie markerów związanych z tym powikłaniem mogłoby umożliwić wprowadzenie lepszej profilaktyki oraz szybsze i lepiej ukierunkowane leczenie sterydoopornej postaci aGVHD, poprawiając tym samym przeżywalność pacjentów poddanych procedurze allo-HSCT.

Cel pracy

Celem pracy była prospektywna analiza trzech potencjalnych laboratoryjnych markerów oznaczonych z osocza pacjentów poddanych procedurze allo-HSCT: ST2, REG3 α , sCD163, które mogą być związane z wystąpieniem aGVHD oraz sterydooporną postacią aGVHD. Dodatkowym celem pracy była próba oszacowania związku pomiędzy stężeniem badanych białek, a wynikami przeżycia oraz wystąpieniem innych niż aGVHD powikłań po procedurze allo-HSCT.

Materiały i metody

Do badania włączono 70 pacjentów pediatrycznych poddanych procedurze allogenicznego przeszczepienia komórek hematopoetycznych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2020-2022, okres obserwacji pacjentów wynosił minimum 7 miesięcy po transplantacji. Badanie zostało zrealizowane dzięki projektowi

w ramach środków finansowych Fundacji „Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” na podstawie Umowy nr B/03/05/2020 z Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu. Oceniano stężenia trzech potencjalnych biomarkerów w osoczu pacjentów: ST2, REG3 α i sCD163. W tym celu zostały pobrane próbki osocza w dobie +7 oraz w dobie +28 po allo-HSCT, dodatkowe próbki w dniu rozpoznania aGVHD oraz w +7 dobie leczenia aGVHD. Materiał poddany był analizie za pomocą testu immunoenzymatycznego (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA*), który umożliwił oznaczenie stężenia badanych białek. W niniejszej pracy przeprowadzono analizę wpływu stężenia ST2, REG3 α oraz sCD163 na wystąpienie aGVHD, sterydoopornej postaci aGVHD oraz wyniki przeżycia takie jak czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival - OS*) oraz śmiertelność niezwiązana z nawrotem (ang. *non-relapse mortality - NRM*). Dodatkowo, oceniano związek stężeń ST2, REG3 α oraz sCD163 z pojawieniem się innych powikłań przeszczepowych takich jak choroba wenookluzyjna wątroby, powikłania krwotoczne, zespół przesiąkania śródbłonek (ang. *Capillary Leak Syndrome - CLS*), powikłania płucne, powikłania kardiologiczne, a także ze wznową choroby podstawowej.

Wyniki

Niniejsze badanie wykazało, że stężenie ST2 w dobie +28 po allo-HSCT jest istotnie wyższe u chorych z aGVHD, jak również u pacjentów ze sterydooporną postacią aGVHD, niż u osób nie chorujących na te powikłania po transplantacji komórek hematopoetycznych. Nie stwierdzono, aby REG3 α miał związek ani z aGVHD, ani ze sterydooporną postacią aGVHD. W przypadku stężenia sCD163 w całej kohorcie pacjentów również nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic u chorych z aGVHD jak również sterydooporną postacią aGVHD. Wykazano natomiast, że w grupie chorych z rozpoznaniem aGVHD obserwuje się niższe stężenia sCD163 u osób ze sterydooporną postacią aGVHD niż z postacią sterydowrażliwą aGVHD (w dobach +28 po allo-HSCT oraz +1 aGVHD).

Nie stwierdzono, aby stężenia ST2, REG3 α oraz sCD163 wpływały na wskaźniki przeżycia, takie jak OS i NRM, jak również ryzyko wystąpienia wznowy.

Wykazano, że stężenie ST2 w dobie +28 po allo-HSCT jest istotnie wyższe u osób z chorobą wenookluzyjną wątroby. Nie stwierdzono, aby stężenia REG3 α oraz sCD163, jak również ST2 w dobie +7, korelowały z ryzykiem wystąpienia choroby wenookluzyjnej wątroby.

Analiza innych powikłań procedury allo-HSCT wykazała, że u chorych z zespołem przeszczepienia włośniczek obserwuje się wyższe stężenie REG3 α w dobie +28, a u chorych z powikłaniami krwotocznymi ST2 w dobie +28 po allo-HSCT. Nie wykazano, aby stężenia pozostałych badanych białek w analizowanych punktach czasowych korelowały z ryzykiem wystąpienia CLS oraz powikłaniami krwotocznymi. Stężenia ST2, REG3 α oraz sCD163 nie różniły się również w przypadku powikłań pulmonologicznych oraz kardiologicznych.

Wnioski

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi jest złożonym procesem, dla wielu klinicystów stanowi wyzwanie pod względem jej rozpoznania oraz leczenia. W badaniu wykazano, że białko ST2 może być markerem służącym do monitorowania aktywności aGVHD lub potwierdzającym aGVHD, jak również może być pomocne w przewidywaniu sterydoopornej postaci aGVHD. Ponadto wykazano wpływ VOD na stężenie ST2, a zespołu przeszczepienia włośniczek na stężenie REG3 α . Niemniej, niezbędne są dalsze badania na większej próbie pacjentów, które pozwoliłyby zweryfikować znaczenie stężenia markera ST2 w dobie +28 po allo-HSCT lub wcześniej oraz markera sCD163 w dobie +28 i +1 aGVHD jako potencjalnych czynników rokowniczych pozwalających na ocenę prawdopodobieństwa wystąpienia aGVHD u pacjentów po allo-HSCT.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is often the only curative option in case of patients suffering from malignant and non-malignant diseases. Unfortunately, allo-HSCT is associated with many complications which are a limitation of this treatment method. One of the most frequent complications is acute graft versus host disease (aGVHD), which occurs in about half of the patients after these procedures and is one of the leading causes of non-relapse mortality (NRM). Acute graft versus host disease targets the skin, gastrointestinal tract and liver. The risk factors for aGVHD include: patient's age, type of conditioning, type of donor, compatibility in HLA antigens between the donor and the recipient. Nevertheless, there are no methods available in clinical practice that would allow the identification of a group of patients at high risk of aGVHD, including steroid-resistant aGVHD. Knowing the markers associated with this complication would enable better prophylaxis and faster and more targeted treatment of steroid-resistant aGVHD, thus improving the survival rate of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

The aim of this study

The aim of the study was a prospective analysis of three potential laboratory proteins: ST2, Reg3 α , sCD163, which may be associated with the occurrence of aGVHD and steroid-resistant aGVHD. An additional aim of the study was an attempt to estimate the relationship between the concentration of the tested proteins and the results of survival and the occurrence of complications other than aGVHD after the allo-HSCT procedure.

Materials and methods

The study included 70 pediatric patients undergoing allogeneic allo-HSCT at the Department of Bone Marrow Transplantation, Oncology and Pediatric Hematology in Wrocław in 2020-2022, the follow-up was at least 7 months after the allo-HSCT procedure. The objectives of the work were achieved thanks to the project entitled "ST2 and REG3 α as markers of acute graft-versus-host disease in children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation" granted by the funds of the "Saving Kids with Cancer Foundation" and its cooperation with Wrocław Medical University.

The concentrations of three potential biomarkers: ST2, REG3 α and sCD163 in the plasma of patients were assessed. Plasma samples were collected on day +7 and +28 after allo-HSCT, additional samples on the day of aGVHD diagnosis and on day +7 of aGVHD treatment. The material was analyzed using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In this study, the impact of elevated ST2, Reg3 α , sCD163 on the occurrence of aGVHD, steroid-resistant aGVHD, the survival results such as overall survival (OS) and non-relapse and mortality (NRM) was analyzed. Furthermore, the relationship of ST2, Reg3 α and sCD163 with the occurrence of veno-occlusive disease, bleeding complications, cardiac complications, pulmonary complications, capillary leak syndrome and relapse was assessed.

Results

The study showed that the ST2 level on day +28 after allo-HSCT is significantly higher in patients with aGVHD, as well as in patients with steroid-resistant aGVHD, than in patients without these complications after hematopoietic stem cell transplantation. The REG3 α has not been found to be associated with neither aGVHD, nor steroid-resistant aGVHD. In the entire cohort of patients, there were no statistically significant differences of the concentration of the sCD163 in patients with aGVHD as well as steroid-resistant aGVHD. However, it was shown that in the group of patients diagnosed with aGVHD, lower concentrations of the sCD163 are observed in patients with steroid-resistant aGVHD than in patients with steroid-sensitive aGVHD (on days +28 after allo-HSCT and +1 aGVHD).

It was found that concentrations of ST2, REG3 α and sCD163 did not significantly affect survival factors such as OS and NRM, as well as the risk of relapse.

The study showed that the concentration of the ST2 on day +28 after allo-HSCT is significantly higher in patients with veno-occlusive disease.

The analysis of other complications of the allo-HSCT procedure showed that in patients with capillary leakage syndrome the level of REG3 α is higher on day +28, and in patients with bleeding complications the level of ST2 is higher on day +28 after allo-HSCT. The concentrations of other proteins at the examined time points have not been shown to correlate with the risk of capillary leakage syndrome or bleeding complications. The concentrations of ST2, REG3 α and sCD163 did not differ in the case of pulmonary and cardiological complications.

Conclusions

Acute graft-versus-host disease is a complex process for many clinicians that poses a challenge to its diagnosis and treatment. My study showed that the ST2 protein can be a marker to monitor aGVHD activity or confirm aGVHD, and may be helpful in predicting steroid-resistant aGVHD. Furthermore, the VOD impact on ST2, and capillary leak syndrome on REG3 α was shown. Nevertheless, further studies on a larger sample of patients are necessary to verify the significance of ST2 marker concentration on day +28 after allo-HSCT or earlier, and sCD163 concentration on day +28 and +1 aGVHD, as potential prognostic factors allowing to assess the likelihood of aGVHD in patients after allo-HSCT.

