



Łódź, dn.13.07.2023

Dr hab. n. med. Joanna Trelińska  
Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Izabelli Elżbiety Miśkiewicz-Migoń  
pt. „ST 2 i REG3 alfa jako markery ostrej choroby przeszczep przeciwko  
gospodarzowi u dzieci poddanych procedurze allogenicznego przeszczepienia  
komórek hematopoetycznych”**

Przeszczepienie komórek hematopoetycznych jest uznaną metodą leczenia niektórych chorób nowotworowych oraz wrodzonych zaburzeń odporności, bloków metabolicznych i ciężkich chorób autoimmunologicznych u dzieci. Od czasu wykonania pierwszej procedury przeszczepiania szpiku w latach 70-tych do chwili obecnej, skuteczność i bezpieczeństwo tej metody leczenia ulega ciągłej poprawie. Aktualne wskaźniki przeżycia przekraczają 80%. Nadal jednak obserwowane po transplantacji powikłania są istotną przyczyną chorobowości i śmiertelności w tej grupie chorych. Jednym z najczęstszych poważnych powikłań po procedurze allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych jest ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD), która występuje u około 30-80% pacjentów. Diagnostyka aGVHD nadal przysparza wielu problemów związanych z różnicowaniem obrazu klinicznego z innymi powikłaniami alloHSCT, takimi jak infekcje, toksyczność leczenia kondycjonującego, czy choroba wenookluzyjna wątroby. Znalezienie markerów przewidujących wystąpienie aGVHD, a zwłaszcza postaci sterydoopornej mogłoby przyczynić się do poprawy w zakresie diagnostyki i leczenia tego powikłania.

W swojej pracy lek. med. Izabella Miśkiewicz-Migoń podjęła się m.in. analizy związku pomiędzy stężeniem trzech białek ST2, REG3alfa oraz sCD163 w osoczu dzieci po transplantacji komórek krwiotwórczych z wystąpieniem aGVHD. Należy zatem

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. (042) 617 77 50

fax. (042) 617 77 98

[www.pediatria.umed.pl](http://www.pediatria.umed.pl)



podkreślić, iż wybór tematu pracy doktorskiej jest w pełni uzasadniony i dotyczy bardzo ważnego i aktualnego zagadnienia. Przedstawiona do oceny praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Liczy ogółem 88 stron maszynopisu i zawiera 86 pozycji piśmiennictwa, z których znakomita większość pochodzi z renomowanych czasopism zagranicznych, a aż 33 były opublikowane w ostatnich 5 latach. Rozprawa napisana jest poprawnym językiem i jest dobrze przygotowana pod względem edytorskim. Tekst uzupełniony jest 7 rycinami oraz zawiera 19 tabel. Zamieszczony na początku pracy wykaz skrótów ułatwia rozumienie tekstu. W liczącym 19 stron wstępie Doktorantka szczegółowo przedstawia zagadnienia związane z procedurą allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych, najszerszej omawiając powikłania. W dalszej części wstępu Autorka rozprawy w sposób jasny i wyczerpujący, w oparciu o dobrze dobrane piśmiennictwo przedstawia patofizjologię, objawy oraz kryteria rozpoznania i rodzaje choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, a także jej profilaktykę i leczenie. Ostatni podrozdział wstępu autorka poświęciła biomarkerom aGVHD, a przede wszystkim białkom będącym tematem powyższej rozprawy. Wstęp jest zrozumiałym i logicznym wprowadzeniem do przedstawienia założeń pracy, świadczy o dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej Doktorantki.

Jako cele pracy Autorka stawia sobie ocenę związku pomiędzy stężeniem białek ST2, REG3alfa oraz sCD163 w osoczu pacjentów poddanych procedurze allo-HSCT z wystąpieniem aGVHD, w tym sterydoopornej postaci tej choroby. W pracy wyodrębniono pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące związku badanych białek z aGVHD oraz przeżyciem całkowitym i śmiertelnością niezwiązaną z nawrotem oraz drugorzędowe punkty końcowe dotyczące związku badanych białek z wystąpieniem innych powikłań procedury przeszczepowej.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka w sposób zrozumiały i przejrzysty przedstawiła charakterystykę badanych chorych jak i stosowane w pracy metody badawcze. W badaniu oceniono 70 pacjentów poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych, u których oceniono stężenie trzech białek w dobie +7 oraz +28 po allo-



HSCT, a także w dniu rozpoznania aGVHD oraz w dobie+7 jej leczenia. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą właściwie dobranych testów.

Rozdział „Wyniki” liczy 25 stron i jest ilustrowany przez 16 tabel i 7 rycin. W przeprowadzonych badaniach Doktorantka wykazała, że stężenia badanych białek nie wpływały na wskaźniki przeżycia (OS, NRM), jak również na wystąpienie wznowy choroby oraz zgonu. Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi została rozpoznana u 40 chorych (57%), z czego 7 pacjentów zdiagnozowano postać skórna, u 4 – postać wątrobową, a u 7 – postać jelitową. Rozumiem, że u pozostałych 22 pacjentów choroba miała wielonarządową manifestację – powinno się to znaleźć w tekście pracy. Spośród badanych 3 białek, stężenie ST2 w dobie +28 po HSCT było istotnie wyższe w grupie pacjentów z aGVHD w porównaniu z grupą bez aGVHD. Było również wyższe u pacjentów ze sterydooporną postacią aGVHD. Pozostałe analizowane białka nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Kolejnym etapem była analiza stężeń badanych białek tylko w grupie pacjentów z rozpoznaną aGVHD, z uwzględnieniem takich czynników m. in. jak sterydowrażliwość/oporność, status CMV biorcy/dawcy, współwystępowanie zespołu przesiąkania śródbłonnków. Dodatkowo została przeprowadzona bardzo interesująca analiza statystyczna: model regresji logistycznej, krzywa ROC oraz zamiana zmiennych ilościowych na jakościowe przy użyciu narzędzia Data Mining oraz techniki drzew C&RT. Ostatnim etapem analizy była ocena związku między stężeniami ST2, REG3alfa oraz sCD163 z wystąpieniem innych niż aGVHD powikłań po allo-HSCT. Wykazano, że stężenie ST2 w dobie +28 było istotnie wyższe u pacjentów z VOD w porównaniu do pozostałej grupy. Analizę wyników utrudnia nieco umieszczenie wartości „p” w odrębnej tabeli niż tabela z wartościami stężeń badanych białek. Dodatkowo obok mediany stężeń powinny zostać umieszczone wartości górnego i dolnego kwartyla (Q25, Q75).

W interesującej dyskusji Doktorantka szczegółowo i wszechstronnie omawia uzyskane wyniki i porównuje je z wynikami badań innych autorów. Z należytą ostrożnością interpretuje wyniki własnej pracy i w logiczny sposób tłumaczy przyczyny istniejących rozbieżności w literaturze. Należy podkreślić, że Doktorantka z dużą



łatwością porusza się w trudnych zagadnieniach dotyczących ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u chorych poddanych HSCT oraz implikacjom klinicznym z tym związanym. Lektura tego rozdziału po raz kolejny utwierdza czytelnika rozprawy w przekonaniu o głębokiej i usystematyzowanej wiedzy Doktorantki na temat zagadnień będących przedmiotem Jej badań, oraz o Jej zdolności krytycznego i twórczego korzystania z piśmiennictwa naukowego. Wykazała Ona też umiejętność wnikliwej i rzetelnej oceny własnej pracy.

Na zakończenie lek. med. Izabella Miśkiewicz-Migoń przedstawiła 5 wniosków, które w pełni odpowiadają na założone wcześniej cele pracy. Za najważniejsze osiągnięcie wynikające z pracy uważam wykazanie przez Doktorantkę, że stężenie białka ST2 może być markerem zarówno aGVHD, jak również VOD, co może sugerować, że aGVHD należy do grupy powikłań związanych z uszkodzeniem śródbłonnków.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje teoretyczną wiedzę Doktorantki w zakresie odpowiedniej dyscypliny naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz.1668).

**Mam więc zaszczyt i przyjemność wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Izabelli Elżbiety Miśkiewicz-Migoń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Dr n. med. Joanna Trzcińska  
specjalista chorób dzieci  
hematologii i onkologii dziecięcej  
2621618

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. (042) 617 77 50

fax. (042) 617 77 98

[www.pediatria.umed.pl](http://www.pediatria.umed.pl)

