



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

II KATEDRA PEDIATRII

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. zw. dr hab. med. JACEK WACHOWIAK

ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań

tel: 61 849 14 47

fax: 61 847 43 56

e-mail: kohtp@skp.ump.edu.pl

Poznań, 05 czerwca 2020 r.

REZENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Janeczko-Czarneckiej

pt.: „Analiza rekonstytucji immunologicznej

u dzieci po allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych

z uwzględnieniem licznych czynników ją modyfikujących”

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 27 lutego 2020 r. o powołaniu mnie na recenzenta rozprawy doktorskiej lek. **Małgorzaty Janeczko-Czarneckiej** z Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej UM we Wrocławiu, na temat „**Analiza rekonstytucji immunologicznej u dzieci po allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych z uwzględnieniem licznych czynników ją modyfikujących**”, mam zaszczyt przedstawić następującą opinię.

Na przestrzeni ostatnich trzech dekad allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) stała się standardową składową leczenia w onkologii i hematologii dziecięcej. Stosuje się ją w leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi, u których nadal całkowicie zawodzą inne metody leczenia, u których spostrzega się wykładniki wysokiego ryzyka wznowy lub doszło do wznowy choroby nowotworowej, a także u pacjentów z wieloma chorobami nienowotworowymi zarówno genetycznie uwarunkowanymi, takimi jak pierwotne niedobory odporności, wrodzone niewydolności szpiku, niektóre wrodzone zaburzenia metabolizmu i hemoglobinopatie oraz u pacjentów z nabytą ciężką niedokrwistością aplastyczną. Stało się tak, ponieważ udoskonalony został dobór dawców komórek krwiotwórczych, a także systematycznie optymalizowana jest procedura transplantacyjna oraz profilaktyka i leczenie jej powikłań, co przekłada się na coraz większe bezpieczeństwo i tym samym coraz lepsze odległe wyniki allo-HSCT. Jednak nie oznacza to, że allo-HSCT, stała się całkowicie bezpieczną procedurą, bowiem nadal śmiertelność związana z procedurą transplantacyjną

dwóch szlaków rekonstrukcji limfocytów T i znaczenia grasicy w tym ostatnim procesie oraz czynników, które u biorców allogenicznym komórek krwiotwórczych wpływają na tymopoezę, a poprzez to na odnowę układu immunologicznego.

Kolejny fragment „Wstępu” poświęcony jest etiologii najczęstszych zakażeń występujących w poszczególnych fazach okresu przeszczepowego.

W ostatnim fragmencie „Wstępu” M. Janeczko-Czarnecka na przykładzie celiakii omawia mechanizm w jaki allo-HSCT z następującą po niej odnową immunologiczną może doprowadzić do wyleczenia chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Badania na podstawie, których powstały prace wchodzące w skład zbioru stanowiącego rozprawę doktorską lek. M. Janeczko-Czarneckiej zostały pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

W pierwszej z prac zbioru, która nosi tytuł **„Thymic activity in immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children”** przedstawione zostały wyniki badań funkcji grasicy u ogółem 52 dzieci poddanych allo-HSCT, w tym u 30 z chorobami rozrostowymi i 22 z chorobami nierozrostowymi. Czterdzieścioro dzieci otrzymało komórki krwiotwórcze od zgodnego dawcy niespokrewnionego, a 22 od zgodnego rodzeństwa. Dwadzieścia jeden dzieci otrzymało kondycjonowanie mieloablacyjne, a 31 niemieloablacyjne. U 42 dzieci przed transplantacją przeprowadzono T-deplecję *in vivo* podając globulinę antytymocytarną. Tymopoezę badano oznaczając metodą cytometrii przepływową liczbę komórek RTE (ang. *recent thymic emigrants*). Niższą liczbę komórek RTE świadcząca o upośledzonej funkcji grasicy spostrzegano u starszych biorców i u biorców z chorobą nowotworową, a także po transplantacjach od dawcy niespokrewnionego, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, po zastosowaniu globuliny antytymocytarnej oraz u biorców z ostrą, zwłaszcza nasiloną GvHD. Dokonane spostrzeżenia zdaniem Doktorantki wykazały, że cytofluometryczna ilościowa ocena komórek RTE umożliwia ocenę czynności grasicy oraz identyfikację biorców z zaburzoną czynnością grasicy, dla których w przyszłości należałoby poszukiwać strategii stymulujących regenerację grasicy w celu poprawy odbudowy rekonstrukcji układu immunologicznego po allo-HSCT.

W pracy pod tytułem **„Immune recovery and the risk of CMV/EBV reactivation in children post hematopoietic stem cell transplantation”** zostały zaprezentowane wyniki badań dotyczących interakcji zachodzących pomiędzy reaktywacją zakażenia CMV i EBV a rekonstrukcją układu immunologicznego po allo-HSCT. Grupę badaną stanowiło 86 dzieci, w tym 64 z chorobą nowotworową i 22 z chorobą nienowotworową, które poddano allo-HSCT w 79% od dawcy alternatywnego (dawca niespokrewniony lub haploidentyczny). U badanych dzieci oceniano ilościowo metodą cytofluometryczną subpopulacje limfocytów T, B i NK we krwi obwodowej w określonych punktach czasowych od dnia +14 do +168 po

jest rekonstrukcja immunologiczna po allo-HSCT, oceniam wysoko. Stanowi on oryginalne opracowanie ważnego i wymagającego dalszych badań aspektu transplantacji komórek krwiotwórczych będącej ważną składową współczesnego leczenia w onkologii i hematologii dziecięcej.

Praca opiera się na wynikach badań przeprowadzonych w grupie dzieci z chorobami nowotworowymi i nienowotworowymi poddanych allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych, która jest wystarczająco liczna ażeby sformułować wnioski przedstawione w pracach stanowiących rozprawę doktorską, a użyta metodyka badań jest właściwa. Wyniki badań zostały prawidłowo i bardzo starannie opracowane. Omówienie wyników i dyskusja poparte są obszernym współczesnym piśmiennictwem, inspirują do dalszych badań i świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnioski znajdują odzwierciedlenie w wynikach. Uważam, że rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Janeczko-Czarneckiej spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Stąd, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Małgorzaty Janeczko-Czarneckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. zw. dr hab. med. Jacek Wachowiak