

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkola Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	Jan Styczyński
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra Pediatrii, Hematologii. Onkologii, Immunologii i Transplantologii; Tel: 52-5854860; tel. kom. 601-222-131 Email: jstyczynski@cm.umk.pl
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	☐ NAUKI FARMACEUTYCZNE ☒ <u>NAUKI MEDYCZNE</u> ☐ NAUKI O ZDROWIU

CZĘŚĆ A:
OPIS PROJEKTU

1. TEMAT PROJEKTU:
Determinanty rozwoju klinicznego i odpowiedzi terapeutycznej w zespołach uszkodzenia śródbłonka naczyniowego po transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci
2. STRESZCZENIE PROJEKTU (max. 1000 znaków ze spacjami):
Wprowadzenie: Przeszczepienie komórek krwiotwórczych jest poprzedzone podaniem chemioterapii i/lub radioterapii wysokodawkowej. Leczenie to wiąże się ze znaczną toksycznością dla pacjenta. Jednym z mechanizmów wczesnej toksyczności jest uszkodzenie śródbłonka naczyniowego. Celem głównym projektu jest ocena rozwoju i odpowiedzi terapeutycznej w zespołach uszkodzenia śródbłonka naczyniowego po transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci. Projekt badawczy: Analiza czynników ryzyka, kryteriów diagnostycznych, oceny stopnia zaawansowania, przebiegu i skuteczności terapii u dzieci z zespołami uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu niedrożności zatokowej w świetle nowych kryteriów europejskich dla populacji pediatrycznej: (A) prospektywnie u około 100 pacjentów, (B) retrospektywnie u około 300 pacjentów. Metodyka: Analiza przebiegu klinicznego potransplantacyjnego u pacjentów leczonych (A) w Klinice; (B) w innych krajowych ośrodkach transplantacyjnych.

3. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):

Celem głównym projektu jest ocena rozwoju i odpowiedzi terapeutycznej w zespołach uszkodzenia śródbłonka naczyniowego po transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci.

Celami szczegółowymi są:

1. Ocena czynników ryzyka rozwoju i zaawansowania zespołu niedrożności zatokowej w świetle nowych kryteriów europejskich dla populacji pediatrycznej.
2. Ocena występowania i przebiegu klinicznego innych zespołów uszkodzenia śródbłonka naczyniowego po transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem zespołów idiopatycznego zapalenia płuc, rozlanego krwawienia pęcherzykowego oraz zespołu okołoszczepialnej niewydolności oddechowej.
3. Określenie kryteriów rozpoznawania rzadkich zespołów uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, we współpracy z innymi ośrodkami transplantacyjnymi w Polsce.
4. Ocena skuteczności profilaktyki i terapii w zespołach uszkodzenia śródbłonka naczyniowego.

Zadaniem Kandydata będzie:

1. Prospektywne zbieranie danych dotyczących rozwoju zespołów uszkodzenia śródbłonka naczyniowego po transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci w oparciu o dane kliniczne i stosowaną terapię w ramach procedur transplantacyjnych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia i z innych źródeł.
2. Etapy pracy Kandydata: (I) zapoznanie się z klinicznymi procedurami przeszczepiania komórek krwiotwórczych u dzieci; (II) dopracowanie protokołów diagnostycznych dla zespołów uszkodzenia śródbłonka naczyniowego po transplantacji komórek krwiotwórczych; (III) ustalenie wartości referencyjnych dla poszczególnych analiz; (IV) ocena przydatności poszczególnych badań w praktyce klinicznej.
3. Odniesienie tych danych do danych retrospektywnych z Kliniki z wcześniejszych lat.
4. Współpraca z innymi ośrodkami transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i/lub dorosłych celem ustalenia kryteriów rozpoznania rzadko występujących zespołów uszkodzenia śródbłonka naczyniowego (w miarę możliwości).
5. Przygotowanie cyklu publikacji związanych z tematem projektu.

4. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Koncepcja badań: Przeszczepienie komórek krwiotwórczych jest poprzedzone podaniem chemioterapii i/lub radioterapii wysokodawkowej. Leczenie to wiąże się ze znaczną toksycznością dla pacjenta. Jednym z możliwych mechanizmów wczesnej toksyczności jest uszkodzenie śródbłonka naczyniowego. W zależności od miejsca uszkodzenia (lokalne lub uogólnione) przekłada się to na rozwój różnych objawów chorobowych.

Zespoły/zaburzenia związane z dysfunkcją śródbłonka obejmują: zespół przeciążenia płynami (Fluid Overload Syndrome, FLS), zespół nieszczelności naczyń włosowatych (Capillary Leak Syndrome, CLS), zespół niedrożności zatokowej (Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease, SOS/VOD), zespół przedwszczepialny (Pre-Engraftment Syndrome, PES) i zespół wszczepienny (Engraftment Syndrome, ES), mikroangiopatia zakrzepowa małopłytkowa (TMA), zespół idiopatycznego zapalenia płuc (Idiopathic Pneumonia Syndrome, IPS), rozlane krwawienie pęcherzykowe (Diffused Alveolar Hemorrhage, DAH), zespół zwiększonej przepuszczalności naczyń włosowatych płuc; zespół okołoszczepialnej niewydolności oddechowej (PREDS), zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) oraz ostra choroba przeszczep przeciwko biorcy (aGVHD).

Najtrudniejszym w procesie terapeutycznym jest SOS/VOD, charakteryzujący się największą śmiertelnością. W ostatnich latach opracowano europejską aktualizację czynników ryzyka, określono pierwsze potencjalne biomarkery, indeksy rokownicze oraz, po raz pierwszy, kryteria diagnostyczne i

rozkładowanie tej choroby dla populacji dziecięcej. Od kilku lat dostępny jest pierwszy lek, defibrotyd, mający istotne znaczenie w terapii SOS/VOD.

Statystyki z innych krajów pokazują, że prawdopodobnie u części łagodniejsze postaci zespołów uszkodzenia śródbłonna nie są rozpoznawane. Brakuje też kryteriów rozpoznania części tych zespołów (IPS, DAH, PREDS), zwłaszcza w populacji pediatrycznej.

Diagnostyka uszkodzenia śródbłonna naczyniowego będzie obejmować:

- diagnostykę kliniczną
- diagnostykę laboratoryjną (morfologia, parametry biochemiczne, parametry hemostazy, parametry stanu zapalnego, w tym interleukiny, badania subpopulacji komórkowych)
- diagnostykę obrazową (w zależności od potrzeby): USG metodą Dopplera, elastografia wątroby (jeśli będzie dostępna), badania KT/MRI narządów wewnętrznych,

Hipoteza badawcza: Zespoły uszkodzenia śródbłonna naczyniowego o różnym nasileniu po transplantacji HCT występują u znacznej części pacjentów pediatrycznych.

Projekt badawczy (study design): Prospektywna analiza czynników ryzyka, diagnostyki klinicznej, laboratoryjnej i obrazowej, przebiegu leczenia oraz bezpieczeństwa i skuteczności terapii. Wyniki zostaną porównane z danymi historycznymi z Kliniki.

Czas trwania projektu: 4 lata

Pacjenci: Od roku 2008 zabieg transplantacji komórek krwiotwórczych jest przeprowadzony w Klinice u około 25-30 pacjentów rocznie.

Metodyka:

(1) **Analiza prospektywna:** (A) analiza czynników ryzyka, diagnostyki klinicznej, laboratoryjnej i obrazowej; (B) analiza skuteczności terapii i czynników determinujących odpowiedź na leczenie u około 100 dzieci leczonych w Klinice od roku 2027.

(2) **Analiza retrospektywna:** analiza danych klinicznych i naturalnej historii przebiegu choroby u około 300 dzieci leczonych w Klinice przed 2027r. Planuje się współpracę z innymi krajowymi ośrodkami transplantacyjnymi.

Diagnostyka i terapia: zgodna z rekomendacjami międzynarodowymi.

Analizy danych: Prowadzona będzie analiza longitudinalna oraz horyzontalna. Analizy skuteczności profilaktyki i leczenia zostaną przeprowadzone metodami krzywych Kaplana-Meiera oraz analizy wielowariantowej.

Uzasadnienie i możliwości realizacji projektu: Klinika posiada niezbędne akredytacje oraz prowadzi współpracę krajową i międzynarodową, umożliwiającą przeprowadzenie projektu nawet w znacznie szerszym zakresie niż przedstawiony projekt.

5. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

1. W sposób prospektywny zostanie ocenione ryzyko, poszerzone możliwości diagnostyczne oraz skuteczność profilaktyki i terapii zespołów uszkodzenia śródbłonna po transplantacji komórek krwiotwórczych.
2. W sposób kompleksowy zostaną określone wyniki terapii dzieci z najczęstszymi zespołami uszkodzenia śródbłonna po transplantacji komórek krwiotwórczych w klinice.
3. Zostaną określone występowanie, czynniki ryzyka, stopień ciężkości oraz wyniki leczenia

SOS/VOD wg najnowszych kryteriów europejskich dla dzieci

4. W przypadku podejrzenia zespołów IPS, DAH, PREDS zostanie przeprowadzona (analiza retrospektywna oraz ukierunkowana diagnostyka prospektywna – z próbą określenia kryteriów diagnostycznych dla populacji dziecięcej. Istnieje możliwość rozszerzenia projektu na 5 pozostałych krajowych ośrodków pediatricznych transplantacji komórek krwiotwórczych.

Projekt będzie realizowany w systemie kolejnych opracowań tematów.

6. PLANOWANA FORMA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

☐ MANUSKRYPT – tradycyjna forma rozprawy nieopublikowanej

☒ CYKL PUBLIKACJI – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów

☐ TRYB HYBRYDOWY – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów i nieopublikowanych manuskryptów