

## STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Słowa kluczowe: żelazo, przeładowanie żelazem, ferrytyna, hepcydyna, białaczka, transplantacja szpiku kostnego, dzieci

### WSTĘP

Współczesna onkologia dysponuje nowoczesnymi terapiami, dzięki czemu obserwujemy ciągły wzrost skuteczności leczenia dzieci z ostrymi białaczkami lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT). Problemem wciąż pozostają powikłania w trakcie leczenia, jak i te odległe. Konsekwencją licznych przetoczeń preparatów krwinek czerwonych (KKCz) w okresach mielosupresji jest przeładowanie organizmu żelazem. Powoduje to nie tylko zaburzenia w funkcjonowaniu narządów wewnętrznych, ale również zwiększa ryzyko infekcji. Dane literaturowe opisujące zaburzenia w metabolizmie żelaza u dzieci leczonych z powodu AL lub poddawanych HCT są skąpe i wskazują na ferrytynę jako najszerszej używany marker przeładowania żelazem. Odkrycie białek regulujących gospodarkę żelaza tj. hepcydyna pozwala szukać nowych możliwości diagnostycznych i terapeutycznych.

### CEL

Rozprawa doktorska jest zbiorem cyklu 4 publikacji obejmujących tematykę przeładowania żelazem. Celem pracy było wykazanie zaburzeń w metabolizmie żelaza u dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek oraz poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

### OMÓWIENIE OPUBLIKOWANYCH PRAC

Publikacja pt. **Impact of ferritin serum concentration on survival in children with acute leukemia: a long-term follow-up** (publikacja I) opisuje wyniki badania retrospektywnego, które objęło 71 dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek (ALL, AML) w latach 2005-2011. Przeanalizowano liczbę przetoczeń KKCz oraz stężenie ferrytyny, LDH, aktywność ALT i wartość CRP. Celem badania było wykazanie hyperferrytynemii w badanej grupie pacjentów pediatrycznych oraz ocena wartości prognostycznej ferrytyny na długoterminowe wyniki leczenia. U 52,1 % pacjentów stwierdzono przeładowanie organizmu żelazem. Stężenie ferrytyny było wyższe u pacjentów z AML w porównaniu do ALL. Obserwowano korelację pomiędzy stężeniem ferrytyny a wartością CRP oraz aktywnością ALT. Zarówno w grupie pacjentów po HCT jak i bez przeszczepienia obserwowano zależność między stężeniem ferrytyny a wynikami leczenia. Analiza wyników pokazała, że stężenie ferrytyny w surowicy >1000 µg/L jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym przeżycia u dzieci z ostrymi białaczkami leczonych chemioterapią bez/z HCT.

Praca pt. **Unbalance in iron metabolism in childhood leukemia converges with treatment intensity: biochemical and clinical analysis** (publikacja II) przedstawia wyniki badania prospektywnego przeprowadzonego w latach 2019-2020. Do badania zakwalifikowano 85

dzieci, wyodrębniono 3 grupy: ostre białaczki de novo, po zakończeniu leczenia intensywnego z powodu ostrej białaczki oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz grupę kontrolną (n=18). Przeanalizowano 14 parametrów metabolizmu żelaza, w tym ferrytynę, hepcydynę, hemojuwelinę, NTBI, LPI i inne. Wykazano zaburzenia metabolizmu żelaza w badanej grupie pacjentów pediatrycznych. Wykryto obecność toksycznych frakcji żelaza w badanych grupach pacjentów. Wykazano, że zaburzenia metabolizmu żelaza nasilają się wraz z intensywnością leczenia.

W artykule pt. **Soluble hemojuvelin and ferritin: potential prognostic markers in pediatric hematopoietic cell transplantation** (publikacja III) zaprezentowano wyniki badania prospektywnego przeprowadzonego na grupie 137 pacjentów pediatrycznych. Grupę badaną stanowiły dzieci leczone z powodu AL lub poddawane HCT. Potwierdzono występowanie zaburzeń w metabolizmie żelaza u dzieci z AL lub po HCT oraz zależność ich od intensywności leczenia onkologicznego. Wykazano, że podwyższone stężenie ferrytyny i obniżone stężenie hemojuweliny jest czynnikiem prognostycznie negatywnym na przeżycie u dzieci po HCT.

Publikacja pt **Hepcidin in children and adults with acute leukemia or undergoing hematopoietic cell transplantation: a systematic review** (publikacja IV) jest przeglądem systematycznym, którego celem była analiza dostępnej literatury naukowej dotyczącej roli hepcydyny w grupie pacjentów z ostrymi białaczkami lub poddawanych HCT. Z 3607 publikacji wyodrębniono zgodnie z kryteriami włączenia 13 prac. Tylko 4 badania odnosiły się do dzieci. Opisano wyższe stężenia hepcydyny w grupie pacjentów z ostrymi białaczkami lub po HCT w porównaniu do grup kontrolnych oraz zmienność poziomu hepcydyny w zależności od etapu leczenia onkologicznego. Dodatkowo, analiza ujawniła brak standaryzacji metod w oznaczeniach laboratoryjnych hepcydyny.

#### PODSUMOWANIE

Każda z przedstawionych prac uzupełnia skąpe dane dotyczące zaburzeń w metabolizmie żelaza u dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek lub poddawanych przeszczepieniom komórek krwiotwórczych. Wyniki przeprowadzonych badań pokazują jednoznacznie konsekwencję licznych transfuzji KKCz jaką jest przeładowanie organizmu żelazem w badanej grupie pacjentów pediatrycznych. Intensywność leczenia onkologicznego wpływa na zaburzenia w metabolizmie żelaza. Ocena stężenia ferrytyny oraz hepcydyny odzwierciedla stan przeładowania żelazem. Niezależnie od przedstawionych wniosków potencjalne wykorzystanie parametrów takich jak hepcydyny, hemojuweliny, NTBI czy LPI w pracy klinicznej wymaga dalszych badań na większej grupie pacjentów.