

**WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO**  
Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

<b>IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU</b>	<b>Jan Styczyński</b>
<b>AFILIACJA AUTORA PROJEKTU</b> (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	<b>Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii</b> <b>Tel. 601 222 131</b> <b>Email: jstyczynski@cm.umk.pl</b>
<b>DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY</b> (zaznaczyć właściwą)	<b>NAUKI MEDYCZNE</b>

**CZEŚĆ A:**

**OPIS PROJEKTU** (w języku polskim – obligatoryjnie, w języku angielskim - obowiązkowo temat, pozostałe pkt. opcjonalnie jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

<b>1. TEMAT PROJEKTU:</b>
<b>Profil powikłań infekcyjnych u dzieci z chorobami nowotworowymi lub poddawanych przeszczepianiu i terapiom komórkowym w świetle innowacyjnej diagnostyki molekularnej i terapii ukierunkowanej</b>
<b>2. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):</b>
<p><b>Celem głównym projektu</b> jest ocena skuteczności diagnostyki i terapii powikłań infekcyjnych u dzieci z chorobami nowotworowymi lub poddawanych przeszczepianiu i terapiom komórkowym przy zastosowaniu innowacyjnych metod diagnostycznych opartych na klasycznych i molekularnych badaniach mikrobiologicznych oraz profilaktyce i terapii powikłań infekcyjnych opartych na innowacyjnych terapiach ukierunkowanych.</p> <p><b>Cele szczegółowe projektu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Analiza profilu powikłań infekcyjnych (diagnozowanych metodami klasycznymi i metodami molekularnymi: NGS, D-RAST, Multiplex PCR, qPCR) i jego porównanie z danymi historycznymi.</li><li>2. Analiza kumulacyjna częstości zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych.</li><li>3. Analiza skuteczności profilaktyki i terapii standardowej oraz innowacyjnej.</li><li>4. Analiza wyleczalności zakażeń i wpływu zakażeń na wyniki leczenia onkologicznego i transplantacyjnego.</li></ol> <p><b>Znaczenie tematu badawczego:</b> Powikłania infekcyjne są głównym czynnikiem wpływającym na śmiertelność niezwiązaną ze wznową procesu nowotworowego (NRM, non-relapse mortality) i główną przyczyną zgonów pacjentów z chorobami nowotworowymi (PHO, pediatric hemato-oncology) oraz pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT,</p>



hematopoietic cell transplantation) lub innym terapiom komórkowym. Kwestia wczesnej i skutecznej diagnostyki mikrobiologicznej oraz profilaktyki i celowanej terapii jest najważniejszym tematem postępowania i terapii wspomagającej (supportive therapy) w onkologii i transplantologii komórkowej.

**Zadaniem Kandydata będzie:**

1. Prospektywne zbieranie danych dotyczących klasycznej i innowacyjnej diagnostyki oraz profilaktyki i terapii innowacyjnej finansowanej przez NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), MZ (Ministerstwo Zdrowia), ABM (Agencja Badań Medycznych) i z innych źródeł.
2. Odniesienie tych danych do danych retrospektywnych Kliniki z wcześniejszych lat.
3. Przygotowanie cyklu publikacji związanych z tematem projektu.

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

**Koncepcja badań:** Zakażenia niweczą efekt leczenia onkologicznego, transplantacyjnego i innych terapii komórkowych. Zakażenia w mechanizmie efektu bezpośredniego i pośredniego sprzyjają kolejnym powikłaniom. Aktualnie diagnostyka powikłań infekcyjnych w onkologii i transplantologii opiera się na standardowych badaniach mikrobiologicznych:

- w kierunku zakażeń bakteryjnych - oparte na posiewach i wymazach
- w kierunku zakażeń grzybiczych - oparte na posiewach i biopatach tkanki zajętego narządu
- w kierunku zakażeń wirusowych - oparte na badaniach serologicznych i PCR z płynnych tkanek organizmu oraz biopatach tkanki zajętego narządu

Nowoczesne metody diagnostyczne w powikłaniach infekcyjnych oparte są na: badaniach NGS (next-generation of sequencing) zwłaszcza w przypadku negatywnego wyniku standardowego posiewu; badaniu D-RAST (metody szybkiego badania lekowrażliwości); badaniu Multiplex-PCR w kierunku wielu drobnoustrojów ukierunkowanych na specyficzne ognisko zakażenia (panel oddechowy, panel pokarmowy, panel BSI tj. blood-stream infection).

W onkologii i transplantologii obowiązują zasady standardowej profilaktyki powikłań infekcyjnych. Innowacyjne metody profilaktyki i terapii powikłań infekcyjnych w transplantologii to: letermowir i maribawir w profilaktyce u pacjentów po allo-HCT u biorecy seropozytywnego; allogeniczne T-limfocyty cytotoksyczne (off-the-shelf third-party donor) EBV-specyficzne (tabelecleucel, ATMP, advanced technology medicinal products). W najbliższym czasie możliwe jest wejście brincidofowiru, liposomalnego leku przeciwwirusowego oraz szczepionek przeciwwirusowych (z grupy herpes), w związku ze stosowaniem technologii mRNA w produkcji szczepionek.

**Hipoteza badawcza:** Nowe metody diagnostyczne podwyższają wykrywalność zakażeń oraz przyspieszają włączenie leczenia celowanego w stosunku do danych historycznych. Nowoczesna profilaktyka zmniejsza częstość zakażeń wirusowych po przeszczepieniu i/lub innych terapiach komórkowych, a tym samym zmniejsza częstość innych zakażeń w stosunku do danych historycznych.

**Projekt badawczy (study design):** Analiza prospektywna w okresie co najmniej kolejnych 3 lata kalendarzowych (tj. 2025-2027). Odniesienie otrzymanych wyników do danych historycznych (z okresu 4 kolejnych lat kalendarzowych).



**Pacjenci:** W Klinice leczeni są pacjenci z chorobami nowotworowymi oraz pacjenci poddawani przeszczepieniu komórek krwiotwórczych lub innym terapiom komórkowym (np. CAR-T, chimeric antigen receptor; ECP, extracorporeal photopheresis; MSC, mesenchymal stem cells). Rocznie w Klinice leczonych jest około 50 pacjentów z nowymi rozpoznaniem; 10 pacjentów ze wznowami; około 30 pacjentów poddawanych HCT.

#### **Metodyka:**

(1) **Analiza prospektywna:** (A) analiza profilu diagnostycznego powikłań infekcyjnych wykonywanych metodami molekularnymi (NGS, D-RAST, Multiplex PCR, qPCR i ew. inne) oraz metodami klasycznymi (MALDI-TOF); (B) analiza etiologii, profilu, częstości, profilaktyki i wyleczalności powikłań infekcyjnych u dzieci PHO i HCT leczonych w Klinice w latach 2025-2027.

(2) **Analiza retrospektywna:** analiza etiologii, profilu, częstości, profilaktyki i wyleczalności powikłań infekcyjnych u dzieci PHO i HCT leczonych w Klinice w latach 2020-2024.

**Analizy danych:** Prowadzona będzie analiza longitudinalna oraz horyzontalna. Analizy częstości kumulacyjnych zakażeń i wyleczalności zakażeń oraz ich wpływu na wyniki leczenia onkologicznego i transplantacyjnego zostaną przeprowadzone metodami krzywych Kaplana-Meiera oraz analizy wielowariantowej w modelu Coxa.

**Czas trwania projektu:** 3 lata, przewidywana liczba pacjentów: około 150 z chorobami nowotworowymi oraz około 80 po przeszczepieniach i innych terapiach komórkowych.

**Uzasadnienie możliwości realizacji projektu:** (1) Klinika posiada odpowiednie doświadczenie w opiece onkologicznej dzieci, terapii wspomagającej w onkologii oraz postępowaniu w powikłaniach infekcyjnych w onkologii i transplantologii dziecięcej. (2) W Klinice leczone są dzieci z chorobami nowotworowymi, poddawane przeszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz innym terapiom komórkowym, a także pacjenci z ciężkimi wrodzonymi niedoborami odporności, które wymagają terapii komórkowych. W Klinice leczone są również dzieci z innych województw. (3) W ostatnim czasie do zakresu diagnostyki drobnoustrojów (Katedra Mikrobiologii) weszły bardzo ważne metody molekularne: NGS, D-RAST, Multiplex PCR. Metody te są dostępne w naszym szpitalu, chociaż częściowym problemem jest aktualne finansowanie; (4) W ostatnich miesiącach do zakresu terapii powikłań infekcyjnych weszły bardzo ważne leki innowacyjne: (A) letermowir i maribawir w zakażeniach CMV; (B) tabeceleucel (terapia poprzyszczepowego zespołu limfoproliferacyjnego).

Klinika posiada niezbędne akredytacje do prowadzenia terapii onkologicznych (PTOHD, MZ) i komórkowych (MZ, EBMT, międzynarodowa akredytacja wytwórcy komórek CAR-T).

#### **4. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPŁYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):**

1. W sposób prospektywny zostanie oceniona skuteczność innowacyjnych metod diagnostycznych powikłań infekcyjnych w onkologii dziecięcej, dostępne w Polsce.
2. W sposób kompleksowy zostaną określone wyniki klasycznej i innowacyjnej profilaktyki i terapii dzieci PHO/HCT, z uwzględnieniem przedziałów kalendarzowych i stosowanych protokołów terapeutycznych.
3. Przedstawiony projekt jest pierwszym takim sposobem kompleksowej analizy ośrodka w onkologii dziecięcej w Polsce.



4. Projekt jest też unikatowy w skali międzynarodowej. Typowym podejściem w onkologii dziecięcej jest analiza wielośrodkowa obejmująca jeden rodzaj zakażeń, leczonych wg określonych zasad, w określonym przedziale czasu.

Projekt będzie realizowany w systemie kolejnych opracowań tematów.

## PROJECT DESCRIPTION

### 1. TITLE OF THE PROJECT:

**Profile of infectious complications in children with malignancies or undergoing transplantation and cellular therapy in context of innovative molecular diagnostics and targeted therapy**

### 2. RESEARCH OBJECTIVE AND SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH PROBLEM ADDRESSED: (max. 3000 characters with spaces)

### 3. CONCEPT, PLAN AND METHODOLOGY OF THE RESEARCH PROJECT (max. 4000 characters with spaces):

### 4. EXPECTED SIGNIFICANCE OF RESEARCH RESULTS AND IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF THE DISCIPLINE (max. 1500 characters with spaces) :