



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Dr hab. n. med. Joanna Kabat-Koperska

Szczecin, 29.01.2024

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Recenzja rozprawy lek. Małgorzaty Kępskiej-Dzielińskiej

p.t. CHOROBY NEREK U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU SZPIKU

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) jest zabiegiem stosowanym w terapii chorób hematologicznych, nierzadko ratującym lub przedłużającym życie. Dzięki postępom medycyny wzrósł odsetek przeżycia pacjentów po HSCT, co jednakże sprzyja rozwojowi powikłań bezpośrednio po zabiegu, jak i też w przyszłych latach; należy do nich m.in. ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney disease, AKI) i przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease, CKD). Rozwój CKD może być wtórny do stosowanej przed HSCT chemio- i radioterapii, w tym toksycznego kondycjonowania i występowania powikłań już po zabiegu; m.in. ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. Graft-Versus-Host Disease, GVHD). AKI występuje głównie w ciągu pierwszego miesiąca po zabiegu HSCT i jest niższa w autologicznym HSCT. Pacjenci, którzy wymagali wysokodawkowej chemioterapii i napromieniania całego ciała, doświadczają wymiotów i biegunki, co może przyczyniać się do rozwoju przednerkowej AKI. Nerkowa AKI może być spowodowana posocznica, toksycznym działaniem leków użytych do kondycjonowania, stosowaniem antybiotyków nefrotoksycznych, zespołem lizy guza, nefropatią barwnikową. W późniejszym okresie czasu po allogenicznym HSCT rozwija się CKD. Czynnikiem ryzyka rozwoju CKD jest starszy wiek, stosowanie leków nefrotoksycznych (w tym cytostatyków, np. fludarabiny, etopozynu), leków p/infekcyjnych (w tym amfoterycyny B) oraz inhibitorów kalcyneuryny, zmiany popromienne. Również GVHD bezpośrednio wpływa na powstanie i progresję CKD, może ponadto indukować wystąpienie glomerulopatii i zespołu nerczycowego. Dlatego zbadanie zagadnień dotyczących chorób nerek po HSCT jest potrzebne i zasadne.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek.Małgorzaty Kępskiej-Dzilińskiej skupia się na celu, którym było przedstawienie częstości CKD i jej powikłań po przeszczepieniu szpiku oraz próbę znalezienia metod diagnostycznych poprzez oznaczenie markerów uszkodzenia nerek, które byłyby przydatne we wczesnej diagnostyce AKI oraz zapowiadałyby progresję CKD.

Dysertacja liczy 79 stron i zawiera następujące elementy: wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, metodykę, 4 publikacje, wyniki, wnioski, piśmiennictwo (79 pozycji, w większości z ostatnich lat, głównie anglojęzycznych, zacytowanych zgodnie z kolejnością pojawiania się w tekście). Do tekstu dołączono 5 tabel. Dołączono również oświadczenie komisji bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów 4 publikacji o procentowym udziale w przygotowaniu publikacji oraz wyrażeniu zgody na wykorzystanie prac w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Zasadniczym elementem dysertacji jest cykl powiązanych ze sobą prac o tematyce związanej z uszkodzeniem nerek po HSCT. We wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem. Cykl jest poprzedzony długim wstępem (15 stron), opartym na aktualnym piśmiennictwie, który wprowadza czytelnika w problematykę prac badawczych. Wstęp podzielony jest na 3 zasadnicze części i przybliża procedury przeszczepienia szpiku, tematykę uszkodzeń nerek z uwzględnieniem dostępnych danych na ten temat po HSCT oraz informacje na temat GVHD. Można by skrócić opis czynników ryzyka AKI, aby uniknąć powtórzeń np. dotyczących nefrotoksyczności antybiotyków. Należy rozważyć również, czy niezbędny jest opis dotyczący KZN oraz zespołu nerczycowego po HSCT, gdyż aspekt oceny histopatologicznej nie był przedmiotem badań w prezentowanej pracy (podano jedynie w tabeli w pracy nr 2 częstość wystąpienia proteinurii i krwinkomoczu w %). Wyszczególnione i poprawnie sformułowane są cele badawcze. Badania doktorantki skoncentrowały się na częstości występowania stadiów CKD po HSCT, oznaczeniu biomarkerów uszkodzenia nerek w tej grupie pacjentów oraz badań nad niedokrwistością po HSCT i jej związkiem z CKD. Dane na temat metodyki stosowanych badań przedstawiono bardzo skrótowo.

Cykl publikacji składa się z czterech pozycji:

1. **Kępska-Dzilińska M**, Chomicka I, Karakulska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyszko J. Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function.

Transplant Proc. 2022 May; 54(4):1141-1144.

2. **Kępska-Dzilińska M**, Chomicka I, Karakulska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak GW, Małyszko J. Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant.

Transplant Proc. 2022 May; 54(4):1137-1140.

3. **Kępska-Dziłińska M, Zhymaila A, Małyszko J.** Kidney damage in patients after allogenic stem cell transplantation.

Wiad Lek. 2022;75:877-880.

4. **M. Kępska-Dziłińska, E.Karakulska-Prystupiuł, A. Kaszyńska, G.W. Basak, J.Małyszko.** The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation.

Renal Failure 2023;45:2263581

Wymienione powyżej prace są opublikowane w języku angielskim i zamieszczone w czasopismach z listy filadelfijskiej o łącznym Impact Factor = 4,8. Punktacja MNiSZW to 140 pkt. Publikacje mają typowy układ (z wyjątkiem pracy nr 3, która stanowi pracę poglądową): wstęp, materiał i metodykę, wyniki oraz dyskusję.

W pierwszej z cyklu publikacji, pt: *Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function* doktorantka podjęła ważny temat z punktu widzenia wczesnej diagnostyki uszkodzenia nerek. Przeprowadziła badanie 80 pacjentów po allogenicznym HSCT wykonanym co najmniej przed 3 miesiącami i 32 zdrowych ochotników, u których oceniła stężenie i wzajemny stosunek biomarkerów uszkodzenia nerek w moczu: IGFBP7 i TIMP2, netryny-1 i semaforiny A2 w podgrupach pacjentów z eGFR poniżej i powyżej 60 ml/min/1,73 m². U wszystkich chorych po HSCT stężenie biomarkerów było wyższe niż u zdrowych ochotników. Doktorantka wykazała, że stężenie jednego z biomarkerów-IGFBP7 było ponadto istotnie wyższe u pacjentów z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73m². Przeprowadzone badanie jest pierwszym, które ocenia znaczenie biomarkerów uszkodzenia nerek po HSCT. Jest to cenne odkrycie, które w sposób praktyczny przekłada się na postępowanie medyczne, ponieważ wcześniej można wdrożyć leczenie nefroprotecyjne mając możliwość stosowania podobnych testów. Ponadto dowodzi, że pomimo prawidłowych wartości parametrów azotemii może istnieć uszkodzenie nerek na wczesnym etapie, które sprzyjać będzie w przyszłości progresji CKD.

Trzecia z kolei publikacja poświęcona jest retrospektywnej analizie częstości występowania poszczególnych stadiów CKD u 150 osób po alloHSCT. Podzielono pacjentów na grupy w zależności od choroby podstawowej (ostra białaczka szpikowa u 45% chorych, ostra białaczka limfoblastyczna u 19%, chłoniak z komórek dojrzałych 7%, oraz inne; zespół mielodysplastyczny, przewlekła białaczka mielomonocytowa, niedokrwistość aplastyczna i przewlekła białaczka limfocytowa, łącznie 29%). Przewlekła choroba nerek w stadium 3a występowała odpowiednio u 19% chorych na ostrą białaczkę szpikową, u 18% chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, oraz u 18% chorych na chłoniaka z komórek dojrzałych. Przewlekła choroba nerek w stadium 3b występowała u 4% chorych na ostrą białaczkę szpikową, u 14% chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, oraz u 27% chorych na

chłoniaka. U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono CKD w stadium 4 lub 5. W tabeli zamieszczonej w pracy podział procentowy poszczególnych stadiów CKD wg eGFR nie daje łącznie 100% (błąd liczbowy?). Ogólnie, rozpoznanie CKD dotyczyło 26,5% populacji przebadanych pacjentów.

Ostatnia z cyklu publikacja poświęcona jest badaniu zależności między zaawansowaniem CKD, a występowaniem niedokrwistości u pacjentów po alloHSCT. W tym badaniu doktorantka przeanalizowała dane pochodzące od 156 pacjentów, którzy ponad 100 dni wcześniej przebyli alloHSCT (aby wykluczyć wpływ mielotoksycznych leków na wystąpienie niedokrwistości bezpośrednio po zabiegu). Niedokrwistość rozpoznano u 13% kobiet i 35% mężczyzn spośród grupy badanych pacjentów. Najczęściej anemia występowała u pacjentów, którzy byli leczeni z powodu ostrej białaczki szpikowej. Istotnym faktem jest, że 56% kobiet i 17% mężczyzn po alloHSCT miało niedokrwistość z towarzyszącą przewlekłą chorobą nerek.

Uwagi recenzenta (w większości dotyczące błędów edytorskich):

- na stronie 17 użyto termin „osteodystrofia nerek” – jest on niepoprawny, gdyż zaburzenie dotyczy kości, nie zaś struktury tkanki nerkowej, właściwe byłoby użycie terminu osteodystrofia nerkowa, co wskazuje na dysfunkcję narządów będącą wyjściową przyczyną tego zaburzenia;
- w opisie biomarkerów uszkodzenia nerek we wstępie pracy pominięto opis semaforyny A2;
- na stronie 28 użyto w dziwny sposób stwierdzenia „aktywowane są takie komórki stanu zapalnego m.in. cytokiny, chemokiny”. Cytokiny i chemokiny są niskocząsteczkowymi białkami, a nie komórkami;
- znaleziono kilka błędów stylistycznych i gramatycznych (brak zamknięcia nawiasu w tabeli na str.15, drobne literówki, wypunktowanie wskaźników w tabeli zamiennie raz dużą, raz małą literą, rozpoczynanie zdania małą literą, dodawanie lub omijanie sylab np. „cytokinin” zamiast cytokin; „kwasu moczego” zamiast kwasu moczowego na str.25 itp.);
- w pozycji 72 oraz 77 piśmiennictwa pominięto informację o stronach, na których zmieszczone są cytowane artykuły.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska jest wartościowa, ponieważ dostarcza nowej wiedzy (ocena biomarkerów wczesnego uszkodzenia nerek po HSCT, próba oceny skali zjawiska, jakim jest CKD w tej grupie pacjentów, gdyż dostępne dane w piśmiennictwie są rozbieżne – częstość występowania według dostępnego piśmiennictwa ma spory rozrzut i oceniana jest w skali od 2% do nawet 55%). Poszczególne badania opisane w publikacjach zostały prawidłowo zaplanowane i przeprowadzone. Wnioski z wykonanych badań zostały

prawidłowo sformułowane, w dyskusji doktorantka wykorzystała najbardziej aktualne piśmiennictwo.

W podsumowaniu wyrażam opinię, że oceniana rozprawa wnosi istotne dane do wiedzy o uszkodzeniu nerek po HSCT. Warto podkreślić, że wyniki badań zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych w latach 2022-2023.

Rozprawa doktorska lek.Małgorzaty Kępskiej-Dzilińskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U.2018 poz.1668). W oparciu o powyższą ocenę mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek.Małgorzaty Kępskiej-Dzilińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Joanna Kabat-Koperska
Specjalista chorób wewnętrznych,
nefrologii i transplantologii klinicznej

Dr hab. n. med. Joanna Kabat-Koperska