

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Bednarek-Skublewska

Lublin 09.07 2026 r.

Rada Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Szanowni Państwo,

Przedstawiam recenzję rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza medycyny Aleksandry Kaszyńskiej.

Tytuł rozprawy:

"Nowe biomarkery ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów po transplantacji "

Promotorem rozprawy jest prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Promotorem pomocniczym rozprawy jest dr n. med. Ewa Karakulska-Prystupiuł

Przedmiotem badań naukowych Doktorantki byli pacjenci pozostający pod ambulatoryjną opieką po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych krwiotwórczych komórek (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo HSCT*).

Nie tylko ta grupa chorych, ale także szereg osób, będących po transplantacji narządów miękkich jest narażona na wystąpienie szeregu powikłań, w tym powikłań nefrologicznych. Wśród tych problemów klinicznych dominuje ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) a jego konsekwencją jest niejednokrotnie postępująca przewlekła choroba nerek (PChN).

Definicja oraz charakterystyka AKI zostały przez Doktorantkę bardzo dobrze zreferowane we wstępie rozprawy, z podkreśleniem negatywnego wpływu tego poważnego powikłania na przebieg leczenia i rokowanie pacjentów zarówno po allo-HSCT jak i po przeszczepieniu innych narządów.

Natomiast już subkliniczne uszkodzenie nerek powinno być sygnałem dla lekarza do podjęcia u chorych działań zmierzających do modyfikacji stosowanej terapii immunosupresyjnej w celu ochrony czynności narządu.

Subkliniczne uszkodzenie jest bowiem bardzo wczesnym etapem uszkodzenia nerek, w którym dochodzi już do zmian w ich strukturze ale bez obecności upośledzania funkcji oraz ani typowych nieprawidłowości w rutynowo wykonywanych badaniach takich jak stężenie kreatyniny czy w wartości szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

Doktorantka słusznie zwróciła uwagę, że powyższe parametry nie pozwalają na wczesne wykrycie subklinicznego uszkodzenia cewek. Jest to proces pojawiający się w bardzo wczesnym etapie uszkodzenia nerek, w którym dochodzi już do zmian destrukcyjnych na poziomie cewkach nerkowych lub kłębuszków, ale bez towarzyszących objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w rutynowo badanym stężeniu kreatyniny oraz wartości eGFR.

Ten proces destrukcji, występujący w określonych strukturach nefronów, mający w dalszym przebiegu poważne implikacje kliniczne, wymaga już zastosowania bardziej czułych metod diagnostycznych. Zdiagnozowanie subklinicznego uszkodzenia umożliwi lekarzom podjęcie szeregu działań o charakterze wieloaspektowej nefroprotekcji.

Dlatego na docenienie i wyróżnienie zasługują w pełni zasadne poszukiwania prowadzone przez Doktorantkę wśród u pacjentów po allo- HSCT innych wskaźników, umożliwiających identyfikację chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem ostrego i przewlekłego uszkodzenia nerek.

Przede wszystkim celem więc badań podjętych przez lekarz Aleksandrę Kaszyńską było sprawdzenie przydatności oznaczania w moczu stężeń nowych biomarkerów do wykrycia u 80 chorych objętych ambulatoryjną opieką po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych zarówno subklinicznego jak i ostrego jak i przewlekłego uszkodzenia nerek.

Zbadane były stężenia następujących biomarkerów: proenkefaliny A (PENK), uromoduliny (UMOD), Dickkopf-3 (DKK3) oraz białka wiążącego retinol 4 (RBP4). Uzyskane rezultaty były porównane ze stężeniami powyższych parametrów, oznaczanych w moczu 32 zdrowych ochotników stanowiących grupę kontrolną.

Przedmiotem zainteresowań badawczych Doktorantki były nie tylko powikłania dotyczące diagnozowania dynamizmu upośledzenia funkcji nerek, występujące u pacjentów po allo - HSCT, ale także występowanie **objawów przewlekłego uszkodzenia nerek z dominującym objawem jaki jest niedokrwistość.**

Zarówno bowiem artykuł, będąca opisem przypadku, jak i trzy publikacje o charakterze prac oryginalnych, składają się na rozprawę doktorską.

Ich wspólnym mianownikiem jest analiza i diagnostyka zróżnicowanych pod względem dynamiki powikłań nefrologicznych, obserwowanych u pacjentów pozostających w ambulatoryjnej opiece po allo-HSCT oraz biorców przeszczepu nerki.

Prace te ukazały się w renomowanych czasopismach medycznych o czym świadczy zarówno uzyskany współczynnik wpływu (IF, *Impact Factor*) = 9.1, jak i znacząca liczba punktów MNiSzW = 320.

Wysoko oceniam pod względem naukowym i merytorycznym wszystkie publikacje wchodzące w skład dysertacji. Przedstawiają one rezultaty wykonanych analiz oraz sformułowane na ich podstawie wnioski, mające istotne znaczenie zarówno z naukowego jak i klinicznego punktu widzenia.

Najważniejsze wyniki badań oraz ich omówienie, przedstawione w poszczególnych artykułach, w pełni zasługują na ich wyeksponowanie.

Tytuł pierwszej pracy oryginalnej jest następujący:

One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Autorzy: Agnieszka Kaszyńska, Małgorzata Kępska-Dzilińska, Inga Drożak, Ewa Karakulska-Prystupiuł, Agnieszka Tomaszewska, Grzegorz Władysław Basak, Marcin Zórawski, Jolanta Małyszko

Artykuł ten ukazał się w 2024 roku, w czasopiśmie *Transplantation Proceedings*, IF = 0,8 oraz 40 punktów MNiSzW.

Publikacja zawiera rezultaty badań, wykonanych zarówno u 80 pacjentów po allo-HSCT jak i 32 osób zdrowych, będących grupą kontrolną. Ich celem było oznaczenie w moczu stężenia RBP4 - biomarkera świadczącego o uszkodzeniu cewek nerkowych.

Uzyskane wyniki wykazały, że stężenie tego związku było wielokrotnie wyższe u pacjentów po allo-HSCT niż w grupie kontrolnej. Ponadto stwierdzono, że wartości RBP4 były istotnie wyższe u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 oraz korelowały dodatnio ze stężeniem kreatyniny i odwrotnie z eGFR.

Na podkreślenie zasługuje wniosek końcowy. W opinii Doktorantki białko wiążące retinol 4 można uznać za czuły marker wczesnego uszkodzenia cewek proksymalnych, umożliwiający rozpoznanie subklinicznych zaburzeń czynności nerek przed pojawieniem się jawnego upośledzenia ich funkcji.

Kolejna praca oryginalna, będąca składową rozprawy doktorskiej, nosi tytuł:

Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Autorzy: Aleksandra Kaszyńska, Małgorzata-Kępska-Dzilińska, Ewak Karakulska-Prystupiók, Agnieszka Tomaszewska, Grzegorz Władysław Basak, Marcin Zórawski, Zuzanna Jakubowska i Jolanta Małyszko.

Artykuł ukazał się w 2025 roku, w *International Journal of Molecular Science* uzyskując IF = 4,9 oraz 140 punktów MNiSzW.

Ponownie przedmiotem badań Kandydatki byli pacjenci w opiece ambulatoryjnej po allo-HSCT, u których w moczu określono stężenia procenkefaliny A, białka Dickkopf-3 oraz uromoduliny.

Uzyskane rezultaty Doktorantka porównała z analogicznymi oznaczeniami wykonanymi w grupie 32 osób zdrowych. Przede wszystkim Kandydatka wykazała obecność istotnie wyższych stężeń powyższych biomarkerów u chorych w porównaniu do grupy kontrolnej. Cenne także z punktu widzenia praktyki klinicznej są obserwacje odnoszące się wobec procenkefaliny A, peptydu, którego stężenie w surowicy odzwierciedla aktualną wartość filtracji kłębuszkowej i jest mniej zależne od masy mięśniowej.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania wykazały, że stężenie *PENK* było istotnie wyższe w grupie chorych z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. W opinii Kandydatki biomarker ten może być wykorzystany do wyselekcjonowania pacjentów zagrożonych progresją przewlekłej choroby nerek, u których nie pojawiają się jeszcze wyraźne zmiany w stężeniach rutynowo oznaczanych parametrach wchodzących w skład panelu nerkowego.

Tytuł trzeciej oryginalnej pracy wchodzącej w skład dysertacji jest następujący:

Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients.

Autorzy: Aleksandra Kaszyńska, Małgorzata Kępska-Dzilińska, Ewa Karakulska-Prystupiók, Ewa Wojtaszko, Grzegorz Basak, Sławomir Nazarczewski, Zbigniew Gałązka, Jolanta Małyszko. Artykuł ukazał się w 2024 roku, w *Transplantation Proceedings* uzyskując IF - 0,8 oraz 40 pkt MNiSzW.

Publikacja zawiera podsumowanie częstości występowania niedokrwistości u 156 pacjentów w ambulatoryjnej opiece po allo-HSCT oraz u 80 biorców przeszczepu nerki, z podziałem na kobiety i mężczyzn.

W mojej opinii szczególnie wartościowym elementem tej pracy jest kompleksowe przedstawienie przyczyn występowania niedokrwistości w zależności od rodzaju przeszczepienia. Publikacja ta cechuje się wysokimi walorami edukacyjnymi i poznawczymi.

Dopełnieniem cyklu prac, składających się na rozprawę doktorską Kandydatki jest artykuł będący opisem przypadku, opublikowanym pod następującym tytułem:

*Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloH SCT
a case study and review of the literature.*

Autorzy: Aleksandra Kaszyńska, Małgorzata Kępska-Dzilińska, Ewa Karakulska-Prystupluk, Agnieszka Perkowska-Ptańska, Jolanta Małyszko.

Praca ukazała się w 2025 roku, w *Journal of Nephrology*, uzyskując: IF = 2,6 oraz 100 punktów MNiSW.

Z dużym zainteresowaniem zapoznałam się z treścią powyższego artykułu.

Jego tytuł nie odzwierciedla ogromu problemów klinicznych i terapeutycznych, z którymi zespół medyczny sprawujący opiekę nad pacjentką musiał się zmierzyć przez ponad 10 lat.

Doktorantka zreferowała przebieg leczenia 32-letniej chorej po allo-HSCT, u której rozpoznano przewlekłą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi, a następnie rozwinął się masywny, pełnoobjawowy zespół nerczycowy. Na podstawie badania biopsjatu nerki, zawierającego znikomą liczbą kłębuszków nerkowych, zdiagnozowano u pacjentki ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych. Pomimo bardzo intensywnego leczenia, z zastosowaniem szeregu leków o działaniu immunosupresyjnym, u chorej doszło do progresji przewlekłej choroby nerek, która ostatecznie osiągnęła piąte stadium, z koniecznością wdrożenia hemodializoterapii.

Kandydatka w podsumowaniu artykułu przede wszystkim uwypukliła znaczącą rolę biopsji nerki w ustaleniu rozpoznania zespołu nerczycowego.

W mojej ocenie na szczególne wyeksponowanie zasługuje także rozległość i złożoność powikłań nefrologicznych, oraz ogromne trudności związane z ich leczeniem.

Mimo powyższych problemów interdyscyplinarne zaangażowanie zespołu medycznego w kompleksową opiekę nad chorą umożliwiło po latach wykonanie u pacjentki przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego. Jest to znaczący sukces całego zespołu.

Uważam, że publikacja ta powinna stanowić obowiązkową lekturę zarówno dla hematologów, jak i nefrologów, gdyż zwraca uwagę na skalę wielu powikłań nefrologicznych oraz wyzwań diagnostyczno-terapeutycznych, które mogą wystąpić u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym macierzystych komórek krwiotwórczych.

Dodatkowe spostrzeżenia

Przede wszystkim zwróciłam uwagę, że tytuł pracy doktorskiej nie precyzuje w jakiej grupie pacjentów badane były markery ostrego uszkodzenia nerek.

Do dyskusji pozostaje stwierdzenie: „po transplantacji” – czy nie jest zbyt ogólne? Projekt badawczy realizowany był bowiem w konkretnej grupie osób przeszczepionych.

Następujące pozycje piśmiennictwa, zamieszczone w bibliografii, nie zostały zacytowane w tekście rozprawy: 29, 32, 33, 36, 48.

W kilku miejscach dysertacji nie zachowana została prawidłowa kolejność numeracji cytowań co jest niezgodne z zasadami systemu Vancouver:

- Przykład: str. 20: [13, 47] a następnie [15]. Pozycja nr 14 została dopiero zacytowana na str. 26.

Zapewne nie było możliwe utrzymanie wymaganej kolejności cytowań w Tabeli 4 i dostosowanie do ich kolejności pojawiania się na stronach 22-24.

Ponadto wskazane jest wyjaśnienie z jakich słów z języka angielskiego jest utworzony skrót HSCT (str. 20) oraz GFR (str. 17). W dalszej części rozprawy właściwie jest przedstawiony skrót: eGFR.

Warto również ujednolicić stosowaną terminologię dotyczącą eGFR, konsekwentnie posługując się terminem: „szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego”, zgodny z aktualnym nazewnictwem stosowanym w nefrologii, zarówno w Wykazie skrótów” jak i w tekście (str. 17).

Podsumowanie

Mimo tych drobnych uwag, o charakterze redakcyjnym, dysertację Kandydatki oceniam bardzo wysoko.

Cztery artykuły stanowiące jej podstawę cechują się spójnością tematyczną i metodologiczną oraz mają istotne znaczenie zarówno z naukowego jak i klinicznego punktu widzenia.

Ukazały się one w renomowanych czasopismach medycznych o czym świadczy zarówno wysoki współczynnik IF = 9,1, jak i liczba punktów MNiSzW = 320.

We wszystkich publikacjach wchodzących w skład rozprawy Doktorantka występuje jako pierwszy autor, co potwierdza jej znaczący wkład własny w powstanie przedstawionych prac. Stwierdzam zatem, że uzyskane przez lek. Aleksandrę Kaszyńską wyniki badań własnych, oraz poczynione obserwacje i sformułowane na ich podstawie wnioski stanowią istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej jaką są nauki medyczne.

W pełni zgadzam się też z opinią Doktorantki, że przedstawiony cykl publikacji, mający nowatorski charakter, należy do pierwszych opracowań oceniających jednocześnie cztery biomarkery (PENK, RBP4, UMOD oraz DKK3) w grupie chorych po allogenicznym

przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych dostarczając nowych danych dotyczących ich potencjalnej wartości diagnostycznej i klinicznej.

W mojej opinii Kandydatka spełniła więc wszystkie wymogi - określone w poszczególnych punktach artykułu nr 187 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” - z dnia 20 lipca 2018.

Dlatego wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Aleksandrę Kaszyńską do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Równocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Wniosek ten uzasadniam wysokim poziomem naukowym przedstawionego cyklu publikacji, oryginalnością podjętej problematyki badawczej, znaczeniem uzyskanych wyników dla wczesnej diagnostyki powikłań nefrologicznych u chorych po allo-HSCT oraz ich istotnym wkładem w rozwój wiedzy i praktyki klinicznej w obszarze nefrologii i transplantologii.

Dodatkowym argumentem przemawiającym za wyróżnieniem dysertacji jest fakt, że wyniki badań stanowiące jej podstawę Kandydatka opublikowała w czasopismach o ugruntowanej pozycji naukowej, w tym jedną pracę w czasopiśmie z drugiego kwartyłu (Q2) oraz dwie prace w czasopiśmie z czwartego kwartyłu (Q4).

Recenzent

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Bednarek-Skublewska