



# GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM ZDROWIA DZIECKA IM. ŚW. JANA PAWŁA II

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

40-752 Katowice, ul. Medyków 16 tel. 32 207 18 00, fax. 32 207 15 46  
www.gczd.katowice.pl adres e-mail: sekretariat@gczd.katowice.pl

Prof. dr hab. n. med.  
Lidia Hyla- Klekot  
Katedra I Klinika Chirurgii Dziecięcej  
Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	22 -06- 2022
L. dz. RN-BM/	10 32

Katowice, 07.06.2022

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

## RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Moniki Augustynowicz

### ***„Nowe markery ostrego uszkodzenia nerek u dzieci poddanych allogenicznemu przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych”***

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z dnia 28.04.2022r. o powołaniu mnie na recenzenta pracy doktorskiej lek. Moniki Augustynowicz, pozwalam sobie przedstawić poniższą opinię.

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) jest polietiologicznym zespołem chorobowym, definiowanym jako nagłe pogorszenie funkcji nerek, dotyczącym wielu obszarów medycyny klinicznej. Charakteryzuje się różnorodnym nasileniu objawów i zaburzeń - od czasowego, odwracalnego wzrostu wskaźników biologicznych funkcji nerek, po ciężkie zaburzenia metaboliczne. Ostre uszkodzenie nerek występuje w przebiegu wielu stanów chorobowych, jak również, jako następstwo niektórych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Epidemiologia ostrego uszkodzenia nerek jest zależna od przyjętych kryteriów i badanej kohorty. W ujęciu patofizjologicznym AKI jest konsekwencją oddziaływania na nerki czynników toksycznych, stanów powodujących ischemię narządów, bądź rozwija się w następstwie zadziałania czynników przed i pozanerkowych. Zainteresowanie AKI rośnie w związku z pojawianiem się licznych doniesień o jego wpływie na wzrost śmiertelności, pogarszanie wyników leczenia, a także inicjowanie rozwoju przewlekłej choroby nerek. Wczesna diagnostyka i różnicowanie stadium AKI stanowią kluczowy element w wyborze



# GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM ZDROWIA DZIECKA IM. ŚW. JANA PAWŁA II

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

40-752 Katowice, ul. Medyków 16 tel. 32 207 18 00, fax. 32 207 15 46  
www.gczd.katowice.pl adres e-mail: sekretariat@gczd.katowice.pl

metody terapii oraz określeniu rokowania. Laboratoryjna ocena funkcji nerek jest podstawowym elementem diagnostyki schorzeń tego narządu, z uwagi na fakt, że postępujące uszkodzenie nerek, klinicznie długo ma przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Tradycyjne markery ostrego uszkodzenia nerek ulegają ekspresji klinicznej dopiero po kilku dniach od zadziałania czynnika uszkadzającego nerki, co może być przyczyną opóźnienia interwencji. Poszukiwanie nowych, czułych biomarkerów, które w sposób nieinwazyjny, powtarzalny, pozwolą na wczesne wykrycie zmian w obrębie narządu, ma na celu rozpoznanie AKI zanim dojdzie do nieodwracalnych zmian strukturalnych. W poszukiwaniu biomarkerów wczesnego uszkodzenia nerek wykorzystuje się najnowocześniejsze techniki z zakresu biologii molekularnej, genetyki, proteomiki, co pozwala na określenie profilu markerów swoistych dla danego typu uszkodzenia nerek. Aktualna lista markerów wykorzystywanych w diagnostyce nefrologicznej jest długa, niestety tylko nieliczne zostały zwalidowane w populacji pediatrycznej. Żaden nie uzyskał statusu uniwersalnej „troponiny nerkowej”. W nowoczesnej diagnostyce laboratoryjnej zarówno AKI jak i PCHN brak jest nadal markera uniwersalnego, odzwierciedlającego zwłaszcza wczesną fazę uszkodzenia nerek. Wśród uznanych biomarkerów przydatność w wykrywaniu AKI po allo-HSCT potwierdzono w nielicznych badaniach, dla NGAL, NAG, L-FABP. Lista potencjalnych wskaźników obejmuje ponadto: KIM-1, kalprotektyna, TIMP-2, IL-18, IGDBP-7, cystatyna C i szereg innych). Ocena dynamiki zmian ich wydalania z moczem, a także stężenia w surowicy w trakcie procesu chorobowego, mogłyby stanowić ważny element diagnostyki, a także monitorowania AKI.

Przeszczepianie macierzystych komórek hematopoetycznych jest uznaną, bardzo szybko rozwijającą się metodą dedykowaną leczeniu wielu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, a także niektórych schorzeń nienowotworowych. Jest ogromną zdobyczą współczesnej onkohematologii. Po raz pierwszy została zastosowana z powodzeniem w latach 60-tych ubiegłego wieku. Obecnie w Europie wykonuje się ponad 40 tys. zabiegów rocznie i liczba ta stale wzrasta. W 2020 roku wykonano w Polsce 1700 przeszczepień komórek macierzystych ze wskazań hematologicznych. U dzieci zabieg HSCT stosuje się głównie w ostrych białaczkach w pierwszej remisji z dużym ryzykiem nawrotu oraz w drugiej i kolejnej remisji, a także u dzieci z NHL z chemiowrażliwym nawrotem choroby. W populacji pediatrycznej metoda ta jest wykorzystywana także w leczeniu wrodzonych i nabytych nienowotworowych niewydolności szpiku. HSCT umożliwia stosowanie chemioterapii





i radioterapii w dawkach mieloablacyjnych, co pozwala na znaczną intensyfikację leczenia. Leczenie choroby nowotworowej wiąże się z ogromną liczbą procedur diagnostycznych i terapeutycznych, których odbiorcą jest mały pacjent. Na długiej liście powikłań procedury HSCT znajduje się przewlekłe uszkodzenie nerek. HSCT, jakkolwiek umożliwia wyleczenie lub zwiększa jego szansę, wiąże się z narażeniem małego pacjenta na działania wielu czynników nefrotoksycznych, których wypadkową może być nawet rozwój przewlekłej choroby nerek.

Wybór tematu należy uznać za szczególnie ważny z punktu widzenia współczesnej hematologii, a jednocześnie aktualny w aspekcie rozwoju nefrologii. Obejmuje istotne zagadnienia z obszarów dwóch dziedzin medycyny klinicznej. To interdyscyplinarne spojrzenie na pacjenta oceniam szczególnie wysoko. Wczesne rozpoznanie uszkodzenia nerek i właściwe postępowanie może mieć istotny wpływ na dalsze losy małych pacjentów. Należy również podkreślić, że brak jest podobnych badań w populacji pediatrycznej. W dostępnej literaturze jest opublikowane tylko jedno badanie dedykowane ocenie uszkodzenia nerek po zabiegu HSCT u dzieci. To czyni pracę unikatową i nowatorską.

Podstawą rozprawy doktorskiej są trzy publikacje o sumarycznej punktacji IF 7,48. W dwóch pierwszych Doktorantka jest pierwszym autorem, w trzeciej publikacji - drugim autorem. Prace te uzyskały pozytywne recenzje, co było obligatoryjnym warunkiem ich opublikowania na łamach renomowanych czasopism.

Jako recenzent rozprawy doktorskiej, której są one podstawą, pragnę podkreślić spójność tematyczną i chronologiczną publikacji - praca 1 podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat wieloczynnikowej etiologii ostrego uszkodzenia nerek występującego na różnych etapach procedury transplantacyjnej oraz szerokiej gamy nowoczesnych markerów uszkodzenia różnych struktur nefronu, praca nr 2 - omawia wykorzystanie klasycznych narzędzi badawczych, takich jak stężenie kreatyniny i eGFR dla oceny częstości występowania AKI u dzieci po HSCT i wreszcie, praca 3 - dotyczy nowych, nie badanych do chwili obecnej biomarkerów uszkodzenia nerek (w tym klasteryny), jako narzędzi do oceny i monitorowania dynamiki procesu.

Praca pogładowa oraz prace oryginalne stały się podstawą zwartego opracowania tematu, obejmujące wprowadzenie teoretyczne, cele i założenia pracy, metodykę badań,



przedstawienie wyników w oparciu o omówienie wyników prac oryginalnych, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, krótką dyskusję, wnioski, spis piśmiennictwa, a także streszczenia w języku polskim i angielskim.

Rozprawa zawiera również oświadczenia poszczególnych autorów o ich udziale w tworzeniu prac, a także zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Wprowadzenie zawiera zwięzłą, ale wyczerpującą pulę informacji na temat obowiązujących klasyfikacji AKI, a także mnogości czynników nefrotoksycznych, na różnych etapach procedury przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych. Doktorantka podkreśla ogromne rozbieżności w raportowaniu częstości występowania AKI, wynikające z niejednorodnych metod pomiaru i zastosowania różnych kryteriów diagnostycznych. Tym samym, uzasadnia konieczność wprowadzenia do praktyki klinicznej, nowych, czułych markerów uszkodzenia nerek u dzieci po HSCT, szczególnie w okresie przedklinicznym.

Główny cel rozprawy to analiza wpływu zabiegu przeszczepiania macierzystych komórek hematopoetycznych na funkcję nerek u dzieci, oszacowanie częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek na różnych etapach procedury, a także uwzględnienie wpływu na wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek choroby podstawowej, będącej wskazaniem do leczenia metodą HSCT.

Doktorantka postawiła sobie za cel oszacowania częstości występowania AKI w tej unikatowej grupie pacjentów, co stanowi próbę usytuowania wyników własnych na tle bardzo rozbieżnych danych literaturowych. Bardzo ambitne cele pracy oraz badania przeprowadzone dla ich realizacji, w mojej ocenie, znacznie przekraczają zapowiedź problematyki zawartą w tytule pracy. Ocena możliwości wykorzystania nowoczesnych markerów w realizacji tego celu, jest najistotniejszym, nowatorskim elementem tej dysertacji. Doktorantka sformułowała 6 celów szczegółowych, z których cel nr 5 jest w pełni kompatybilny z tytułem dysertacji. Cele zostały osadzone w kontekście klinicznym, co daje nadzieję na wykorzystanie rezultatów badań w codziennej praktyce klinicznej.

W rozdziale „Materiał i metody” przedstawiony został dobrze zaplanowany projekt badawczy, w niezwykle unikatowej grupie pacjentów. Grupy badanych są bardzo dobrze scharakteryzowane. Badania retrospektywne obejmują 178 dzieci, w tym 46 poddanych





procedurze HSCT ze wskazań nieonkologicznych. Badania o charakterze retrospektywnym z wykorzystaniem znanych, klasycznych narzędzi są tematem publikacji nr 2, zaś wyniki badań prospektywnych, obejmujące 27 dzieci, zostały opublikowane w pracy nr 3.

Wybór biomarkerów jest oparty na podstawach patofizjologicznych i ma pełne uzasadnienie merytoryczne. Ich charakterystyka została zawarta w pracy pogładowej, a przydatność diagnostyczna jest tematem publikacji nr 3. Doktorantka nawiązała do zaproponowanej w 2013 roku klasyfikacji AKI, opartej na podstawach patofizjologicznych tej patologii, uwzględniającą rolę upośledzenia funkcji kłębuszków i cewek nerkowych. Badania obejmują ocenę stężeń: cystatynę, klasterynę i KIM-1 w surowicy oraz w moczu, co daje możliwość lokalizacji potencjalnych uszkodzeń w strukturach nefronu: cewki nerkowe, kłębuszki, czy też równoczesne uszkodzenie obydwu jego elementów. Ogromną wartością tych badań jest oś czasu - ocena analizowanych parametrów w ścisłych interwałach czasowych, co czyni obserwacje bardzo wartościową. Dotyczy to zarówno klasycznych, jak i nowych markerów uszkodzenia nerek, zarówno w grupie onkologicznej, jak i nieonkologicznej. Klasteryna nie była dotychczas badana w żadnej populacji z ostrym uszkodzeniem nerek. Pionierskie zastosowanie tego biomarkera jest odzwierciedleniem nowoczesnego podejścia Doktorantki do tematu.

Wyniki badań zostały omówione w oparciu o prace oryginalne i przedstawione jasno w rozdziale „Podsumowanie wyników”. Stanowią one odpowiedź na wszystkie cele postawione przez doktorantkę.

Dyskusja została przedstawiona w postaci szerokiego przeglądu wiedzy z zakresu procesów patofizjologicznych zachodzących w różnych elementach nefronu pod wpływem działania czynników nefrotoksycznych i trudności metodologicznych w detekcji i kwalifikacji tych zaburzeń. Doktorantka odnosi się w niej do bardzo nielicznych publikacji poruszających zagadnienie przydatności nowych markerów w nefrologii pediatrycznej. Brak badań w populacji dzieci po zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek hematopoetycznych nie stwarza możliwości do szerszej dyskusji.

Wnioski stanowią precyzyjne odpowiedzi na zadania postawione w celach pracy. Ich lektura skłania, w mojej ocenie, do sformułowania ich wspólnego mianownika i zachęca do kontynuowania badań.



Piśmiennictwo obejmuje 80 pozycji, z których większość została opublikowana w ostatniej dekadzie. Jedyne dwie pozycje piśmiennictwa pochodzą z dorobku autorów polskich.

Rozprawę cechuje staranność redakcji i precyzja w definiowaniu omawianych zagadnień. Umiejętność łączenia zagadnień patofizjologicznych za zjawiskami o kontekście klinicznym wskazuje na dojrzałość badacza i wyraźny cel praktyczny, któremu mają służyć uzyskane wyniki.

Z obowiązku recenzenta pragnę zgłosić kilka wątpliwości, uwag, które mam nadzieję, zostaną wyjaśnione w trakcie obrony.

1. Tytuł pracy wskazuje, że jej tematyka będzie dotyczyła „nowych markerów ostrego uszkodzenia nerek u dzieci po HSCT, zaś ,w mojej ocenie, dysertacja zawiera znacznie szerszy zakres badań, uwzględniających wykorzystanie innych metod diagnostycznych i systematyzujących AKI.
2. Jedyne wśród celów szczegółowych, w punkcie nr 5, ujęty jest cel kompatybilny z tytułem pracy.
3. Cytując doniesienia autorów amerykańskich, (str.24 - dyskusja) Doktorantka pisze „częściej stwierdzony wzrost kreatyniny, mógł wynikać z zastosowania bardziej dokładnej metody pomiaru tego parametru.” Na czym polegała różnica metod?
4. Czy istotnie „obserwowana w badaniu zarówno retrospektywnym, jak i prospektywnym, powszechność cech uszkodzenia komórek po transplantacji, była zaskakującym odkryciem”?

Wszystkie powyższe krytyczne uwagi w niczym nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy, która stanowi istotny wkład w zrozumienie dynamiki procesów patofizjologicznych leżących u podłoża AKI po zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek hematopoetycznych u dzieci.





# GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM ZDROWIA DZIECKA IM. ŚW. JANA PAWŁA II

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

40-752 Katowice, ul. Medyków 16 tel. 32 207 18 00, fax. 32 207 15 46  
www.gczd.katowice.pl adres e-mail: sekretariat@gczd.katowice.pl

## PODSUMOWANIE:

Rozprawę doktorską lek. Moniki Augustynowicz oceniam bardzo wysoko. Jej wartością jest umiejętne wprowadzenie czytelnika w złożone meandry patomechanizmów AKI, co wymagało od Doktorantki bardzo głębokiej wiedzy patofizjologicznej i klinicznej. Wprowadzenie nowego markera do diagnostyki AKI zostało dobrze implementowane do panelu licznych, wcześniej wykorzystywanych narzędzi badawczych. Praca wpisuje się doskonale w trendy współczesnej nefrologii. Jej wyniki mogą wyznaczać istotny kierunek w wielospecjalistycznej, interdyscyplinarnej opiece nad dziećmi leczonymi z powodu chorób nowotworowych z wykorzystaniem najnowszych procedur medycznych.

Rozprawa lek. Moniki Augustynowicz pt. „Nowe markery ostrego uszkodzenia nerek u dzieci poddanych allogenicznemu przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych” spełnia warunki określone w art.134 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595 z późn. Zm.). Dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Moniki Augustynowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

5351412

Prof. dr hab. n. med.  
Lidia Hyla-Klekot  
specjalista chorób dzieci  
specjalista nefrolog  
41-800 Zabrze, ul. Damrota 23/1  
tel. 602 805 236