



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii

Warszawa, 30.08.2022

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Moniki Augustynowicz „Nowe markery ostrego uszkodzenia nerek u dzieci poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych”

Podstawę formalną wykonania recenzji stanowi uchwała Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 491/IV/2022.

Postępujący rozwój medycyny i rosnący wskaźnik wskazań do transplantacji komórek hematopoetycznych u dzieci zarówno z chorobami onkologicznymi jak i nieonkologicznymi stanowi wskazanie do poszukiwania optymalnych metod diagnostyki i zapobiegania powikłaniom tego zabiegu. Ostre uszkodzenie nerek (AKI – acute kidney injury) jest częstym powikłaniem allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Patomechanizm tego zjawiska jest złożony a na pierwsze miejsce wysuwa się nefrotoksyczność stosowanych leków. Wczesne rozpoznanie zagrożenia wystąpienia AKI ma wielkie znaczenie dla wdrożenia postępowania poprawiającego rokowanie wczesne jak i odległe następstwa aż do przewlekłej choroby nerek włącznie. Powszechnie stosowane w diagnostyce uszkodzenia nerek stężenie kreatyniny w surowicy jest parametrem późno obrazującym zachodzące zmiany. W związku z tym istnieje potrzeba znalezienia wczesnych, łatwych do oznaczenia, markerów uszkodzenia nerek.

Tym zagadnieniem zajęła się Doktorantka w swojej pracy poszukując markerów prognozujących uszkodzenia nerek u dzieci poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych (alloHSCT).

Ocena formalna

Przedstawiona do oceny rozprawa obejmuje: 40 stronicowe opracowanie w języku polskim, dotyczące poszukiwań swoistego, małoinwazyjnego biomarkera, który ułatwiłby identyfikację chorych o zwiększonym ryzyku rozwoju AKI, zestaw piśmiennictwa składający się z 80 pozycji, streszczenie w języku polskim i angielskim. Uzupełnieniem przedstawionego opracowania są 3 wydrukowane prace w języku angielskim: 1. Praca poglądowa pt. „Markers

of acute kidney injury in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation” autorów Augustynowicz M., Bargenda-Lange A., Kalwak K., Zwolińska D., Musiał K. opublikowana w *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2019:28(8), 1111-1118 (IF 1,514, punktacja MNISW 70) i 2 prace oryginalne: pierwsza pt. “The incidence of acute kidney injury in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a pilot study” autorów Augustynowicz M., Kalwak K., Zwolińska D., Musiał K., opublikowana w *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2021:30(1), 87-92 (IF 1,727, punkty MNISW 70), druga pt. “Clusterin as a new marker of kidney injury in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – a pilot study” autorów Musiał K., Augustynowicz M., Miśkiewicz-Migoń I., Kalwak K., Ussowicz M., Zwolińska D., opublikowana w *Journal of Clinical Medicine* (IF 4.241, punkty MNISW 140). Łączny IF z przedstawionych prac wynosi 7,482, punktacja MNISW – 280.

Ocena merytoryczna

Wstęp zawiera informacje dotyczące klasyfikacji pediatrycznych AKI. W dalszej części wstępu Doktorantka opisuje epidemiologię, objawy i przyczyny AKI u dzieci poddanych transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych. Kolejna część wstępu poświęcona jest charakterystyce wybranych markerów: cystatyny C, cząsteczki-1 uszkodzenia nerek (ang. Kidney injury molecule-1, KIM-1), a także klasteryny, z trafnym uzasadnieniem ich wyboru jako potencjalnych czynników mogących prognozować uszkodzenie nerek.

Cele pracy

Cele pracy są określone poprawnie, a na uwagę zasługuje bardzo szczegółowe sformułowanie pytań badawczych, na które Doktorantka daje odpowiedzi w dalszych częściach pracy i zamieszczonych publikacjach. Cele dotyczą retrospektywnej i prospektywnej oceny funkcji nerek za pomocą eGFR u dzieci przed allotransplantacją komórek hematopoetycznych i do 6 miesięcy po zabiegu w dobrze dobranych punktach czasowych oraz częstości występowania AKI u pacjentów z onkologicznymi i nieonkologicznymi chorobami wymagającymi allotransplantacji komórek macierzystych. Na szczególną uwagę zasługuje ocena stężeń nowego markera uszkodzenia nerek – klasteryny w surowicy i moczu pacjentów pediatrycznych po alloHSCT i jego porównanie z uznanymi parametrami uszkodzenia nerek: KIM-1 i cystatyny C jako parametrów przydatnych do wczesnej diagnostyki AKI zarówno u pacjentów onkologicznych jak i nieonkologicznych.

W rozdziale **Materiał i metody** Doktorantka podaje, że część retrospektywna badania została przeprowadzona u 135 dzieci w wieku od 2 do 18 lat, w tym 57 dziewcząt i 78 chłopców. Badaniem prospektywnym objęto 27 dzieci, w tym 18 z chorobą nowotworową i 10 u których zabieg alloHSCT wykonano z innych wskazań. Grupę kontrolną stanowiło 18

poprawnie dobranych dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym i prawidłową funkcją nerek.

U wszystkich oceniono w surowicy stężenie kreatyniny i obliczono GFR wg Schwartza. W grupie prospektywnej oceniono także stężenie w surowicy i moczu cystatyny C, KIM-1 i klasteryny przed zabiegiem i w kilku punktach czasowych do 4 tygodnia po zabiegu.

Wątpliwość budzi sposób wyliczenia GFR wg Schwartza. Doktorantka podaje w piśmiennictwie (pozycja 3) cytowanie z 2009 r dotyczące nowej metody wyliczenia GFR w oparciu o test enzymatyczny wykorzystywany do oznaczania kreatyniny w surowicy a w rozdziale Materiał i metody podaje, że kreatyninę oznaczała metodą Jaffe.

Na pozytywną ocenę zasługuje szeroki zakres zaplanowanych analiz, obliczenia statystyczne zostały wykonane poprawnie.

Wyniki Doktorantka przedstawia omawiając prace oryginalne wchodzące w skład rozprawy doktorskiej. Hiperfiltrację (eGFR >140 ml/min/1,73m²) stwierdziła już przed zabiegiem alloHSCT częściej u dzieci ze schorzeniami onkologicznymi niż nieonkologicznymi. Wartość eGFR rosła znacząco w pierwszej dobie po zabiegu i wracała do wartości wyjściowych po 1-2 tygodniach. Stopniowe obniżanie się eGFR stwierdziła od 3 do 6 miesiąca obserwacji w grupie pacjentów onkologicznych. Stwierdziła znamienne wyższe stężenia klasteryny i KIM-1, przed zabiegiem, zarówno w surowicy jak i w moczu dzieci poddanych alloHSCT w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenia te w surowicy rosły w ciągu dalszych miesięcy obserwacji. Podobnie zachowywało się stężenie cystatyny C w surowicy, natomiast w moczu początkowo podwyższone stężenie cystatyny C przed zabiegiem ulegało fluktuacji w dalszej obserwacji.

Na szczególnie pozytywną ocenę zasługuje zbadanie po raz pierwszy klasteryny jako czynnika prognozującego uszkodzenia nerek u dzieci poddanych alloHSCT. Doktorantka wykazała, że jej podwyższone stężenie w moczu może okazać się przydatnym markerem subklinicznego AKI wyprzedzającym w czasie zmiany funkcji filtracyjnej nerek.

W rozdziale **Dyskusja** Doktorantka wnikliwie omawia wyniki swojej pracy, prawidłowo odnosząc je do dostępnych danych z piśmiennictwa. Dyskusja jest rzeczowa i syntetycznie przedstawia wszystkie aspekty przeprowadzonego badania. Doktorantka logicznie wyjaśnia zaobserwowane zmiany w wartościach eGFR, stężeniach cystatyny C, KIM-1 i klasteryny.

Dobór piśmiennictwa jest właściwy i obejmuje 80 pozycji w większości z ostatnich dziesięciu lat, poprawnie zacytowanych w tekście rozprawy.

Zwieńczeniem pracy jest podsumowanie i wnioski logicznie wypływające z przeprowadzonej analizy o brzmieniu:

1. Częstość występowania AKI u dzieci po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych jest niezależna od wskazań do transplantacji i rośnie z czasem, osiągając najwyższe wartości między 4 tygodniem a trzecim miesiącem po zabiegu

2. Wysoki odsetek dzieci z wyjściową hiperfiltracją, ulegający dodatkowo zwiększeniu po alloHSCT, utrudnia adekwatną ocenę funkcji nerek zarówno przed zabiegiem, jak i we wczesnym okresie poprzyszczepowym.

3. eGFR jest jedynym markerem przydatnym w dywersyfikacji pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych.

4. Cechy subklinicznego uszkodzenia nerek, pod postacią podwyższonych w stosunku do grupy kontrolnej stężeń klasteryny, cystatyny C i KIM-1 w surowicy i moczu, są obecne u dzieci już przed alloHSCT i ulegają nasileniu po zabiegu.

5. Klasteryna w moczu może okazać się przydatnym markerem subklinicznego AKI, wyprzedzającym w czasie zmiany funkcji filtracyjnej nerek i umożliwiającym wczesne rozpoznanie dysfunkcji cewek nerkowych.

6. Ocena funkcji nerek u dzieci poddawanych zabiegowi przeszczepienia komórek hematopoetycznych powinna obejmować analizę klasycznych parametrów filtracji kłębuszkowej, wzbogaconą o oznaczenie nowych markerów uszkodzenia.

Podsumowując uważam, że recenzowana praca doktorska lek. Moniki Augustynowicz stanowi oryginalny dorobek naukowy. Rozprawa napisana jest starannie, doskonałą polszczyzną. Na podkreślenie zasługuje fakt opracowania nowego zagadnienia, będącego do tej pory przedmiotem bardzo nielicznych prac. Zaprezentowane wyniki i wypływające z nich wnioski mogą stać się podstawą do opracowania metod opieki nad pacjentami po alloHSCT zwiększającymi ich bezpieczeństwo i poprawiającymi rokowanie dotyczące odległej funkcji nerek.

Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm).

Mając na uwadze powyższe przedkładam Wysokiej Radzie wniosek o dopuszczenie lek. Moniki Augustynowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego a ze względu na szczególne walory pracy, nowatorski charakter szczególnie w zakresie wybranych markerów, wnoszę o jej wyróżnienie.



dr hab. n. med. Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska