

Zabrze, dnia 25.08.2026r.

Dr hab. n. med. Joanna Żywiec

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu

Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Aleksandry Kaszyńskiej

**pt. Nowe biomarkery ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów
po transplantacji**

Pogorszenie funkcji nerek jest istotnym niezależnym czynnikiem rokowniczym przebiegu wielu schorzeń, niosąc *per se* zwiększone ryzyko współchorobowości oraz przedwczesnej śmiertelności. Ze względu na skąpoobjawowy przebieg uszkodzenie nerek jest często ujawniane z opóźnieniem, co skutkuje zmniejszoną efektywnością terapii i ryzykiem progresji nieodwracalnych zmian w kierunku schyłkowej niewydolności. Stosowana powszechnie ocena funkcji nerek poprzez szacowanie filtracji kłębuszkowej na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, ma liczne ograniczenia. Dlatego stale aktualne jest poszukiwanie nowych markerów uszkodzenia nerek, szczególnie takich, które są czułe i łatwo dostępne, np. nie wymagają pobrania krwi na badania lecz są wydalone z moczem. Optymalne, aby dawały one wgląd w stan funkcjonalny i ewentualne patologie dotyczące nie tylko nefronów lecz także innych struktur anatomiczno-czynnościowych nerki, w tym cewek nerkowych, naczyń, śródmiąższu.

Zabiegi transplantacji tkanek i narządów ratują życie osób skrajnie ciężko chorych ale obarczone są wysokim ryzykiem wystąpienia różnych powikłań, w tym także uwarunkowanych wieloczynnikowo powikłań nerkowych. Wczesne ujawnienie uszkodzenia nerek jest w populacji tych chorych szczególnie ważne, warunkuje bowiem wczesne poszukiwanie ich przyczyny oraz wdrożenie jak najszybszego celowanego

leczenia, co przekłada się na poprawę rokowania. Niestety dane dotyczące praktycznego zastosowania nowych biomarkerów uszkodzenia nerek w populacji pacjentów po zabiegach transplantacji są bardzo ograniczone.

Rozprawa doktorska lek. A. Kaszyńskiej dotyczy bardzo istotnego klinicznie tematu, jakim jest występowanie uszkodzenia nerek u pacjentów po zabiegach transplantacji w aspekcie poszukiwania optymalnych metod wczesnej diagnostyki, która umożliwiałaby wczesne wdrożenie efektywnego leczenia.

Podstawę rozprawy na stopień doktora nauk medycznych stanowią cztery spójne tematycznie prace: 3 oryginalne i 1 opis przypadku, o łącznej punktacji 9.1 IF oraz 320 pkt MNiSW, opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w latach 2024-2025. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem.

1/ praca oryginalna:

Kaszyńska A, Kępska-Dzilińska M, Drożak I, Karakulska-Prystupiuł E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyszko J. One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplant Proc. 2024 May;56(4):904-906. doi:10.1016/j.transproceed.2024.04.013.

2/ praca oryginalna:

Kaszyńska A, Kępska-Dzilińska M, Karakulska-Prystupiuł E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Jakubowska Z, Małyszko J. Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Int J Mol Sci. 2025 Apr 10;26(8):3581. doi: 10.3390/ijms26083581. PMID: 40332103;

3/ praca oryginalna:

Kaszyńska A, Kępska-Dzilińska M, Karakulska-Prystupiuł E, Wojtaszek E, Basak G, Nazarewski S, Gałzka Z, Małyszko J. Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients. Transplant Proc. 2024 May;56(4):961-964. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.03.028

4/ opis przypadku::

Kaszyńska A, Kępska-Dzilińska M, Karakulska-Prystupiuł E, Perkowska-Ptasińska A, Małyszko J. Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature. J Nephrol. 2025 Dec;38(9):2983-2989. doi: 10.1007/s40620-025-02375-6.

Według załączonych kopii oświadczeń Współautorzy ww. prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w postępowaniu lek. Aleksandry Kaszyńskiej o nadanie stopnia doktora

nauk medycznych a Jej wkład pracy w poszczególnych publikacjach ocenili na 55-60%.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy wraz ze stroną tytułową 90 stron, zawierając według spisu treści: *Wykaz stosowanych skrótów, Streszczenie, Summary, Wstęp, Założenia i cel pracy, Prace tworzące cykl publikacji, Podsumowanie, Wnioski, Piśmiennictwo, Opinię Komisji Bioetycznej, Oświadczenia współautorów publikacji.*

Praca jest napisana w sposób bardzo przemyślany i logiczny, świadcząc o doskonałym opanowaniu tematu i dużej wiedzy Autorki.

We *Wstępie* Doktorantka w sposób bardzo przejrzysty opisała definicje oraz klasyfikacje ostrego uszkodzenia nerek, częstość i przyczyny jego występowania u chorych po zabiegach transplantacji narządowych oraz transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych. Omówiła znaczenie kliniczne ostrego uszkodzenia nerek, jako istotnego czynnika rokowniczego, podkreślając jego skąpoobjawowy przebieg oraz małą czułość oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy, motywujących do poszukiwania nowych biomarkerów wczesnego uszkodzenia nerek. W oparciu o dane literaturowe scharakteryzowała po krótku, m.in. w przejrzystej formie tabelarycznej, wybrane biomarkery uszkodzenia nerek (w tym: białko wiążące retinol 4, białko Dickkopf-3, proenkefalinę A, uromodulinę), podkreślając ich potencjał diagnostyczny i prognostyczny oraz zastosowanie kliniczne. Wskazała, że wstępująca po zabiegach transplantacji niedokrwistość ma liczne przyczyny, w tym także może wynikać z przewlekłego uszkodzenia nerek i być jego klinicznym markerem. Omówiła znaczenie zabiegów biopsji nerki wykonywanych u pacjentów po zabiegach transplantacji, jako bardzo wartościowej metody diagnostycznej umożliwiającej ujawnienie przyczyny uszkodzenia nerek, ocenę rokowania i dobór optymalnej terapii.

W podrozdziale *Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacyjny* Doktorantka pisze: „Wspólnym elementem wszystkich badań jest ocena czynności nerek oraz poszukiwanie metod umożliwiających wcześniejsze wykrywanie uszkodzenia nerek i identyfikację pacjentów zagrożonych rozwojem przewlekłej choroby nerek. Poszczególne publikacje przedstawiają problem z różnych perspektyw — od oceny nowych biomarkerów uszkodzenia nerek, poprzez analizę klinicznych następstw pogorszenia funkcji nerek w postaci niedokrwistości, aż po znaczenie biopsji nerki w diagnostyce zaawansowanych nefropatii potransplantacyjnych”.

Celem pracy, jak pisze Doktorantka w rozdziale *Założenia i cel pracy* „była ocena

wartości diagnostycznej wybranych biomarkerów uszkodzenia nerek, w szczególności proenkefaliny A (PENK), uromoduliny (UMOD), białka Dickkopf-3 (DKK3) oraz białka wiążącego retinol 4 (RBP4), w populacji pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Szczególną uwagę poświęcono możliwości wykorzystania tych biomarkerów we wczesnym wykrywaniu subklinicznego uszkodzenia nerek, identyfikacji pacjentów zagrożonych rozwojem przewlekłej choroby nerek oraz ocenie ich potencjalnej przydatności w monitorowaniu powikłań nefrologicznych po transplantacji”.

W rozdziale *Podsumowanie* Doktorantka omówiła wyniki przeprowadzonych badań i obserwacji klinicznych. Wykazała w nich m.in. korelację stężenia w moczu proenkefaliny A oraz białka wiążącego retinol 4 z filtracją kłębuszkową szacowaną na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, korelację niedokrwistości ze stopniem zaawansowania uszkodzenia nerek oraz wartość diagnostyczną biopsji nerki wykonanej u pacjentki z przewlekłą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi, u której rozwinął się zespół nerczycowy w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych. Wyakcentowała również ograniczenia swoich badań: „analizy miały charakter jednoośrodkowy i zostały przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie pacjentów”. Powyższe nie neguje faktu, że uzyskane wyniki wskazują kierunek dalszych badań nad wykorzystaniem biomarkerów uszkodzenia nerek u pacjentów po zabiegach transplantacji.

Na podstawie publikacji z cyklu Doktorantka sformułowała osiem *Wniosków*, które w sposób logiczny odpowiadają założonym w rozprawie celom badawczym. Z punktu widzenia praktycznego uważam za najważniejsze: wnioski 2 i 3 dotyczące oznaczanych w moczu: proenkefaliny A oraz białka wiążącego retinol 4, jako obiecujących biomarkerów uszkodzenia nerek oraz wniosek 8 podkreślający znaczenie panelowej oceny biomarkerów, obejmujących różne aspekty funkcji nerek (filtrację kłębuszkową, uszkodzenie cewek nerkowych oraz rezerwę czynnościową nefronów), która może umożliwić wcześniejsze rozpoznawanie powikłań nefrologicznych po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych.

Zamieszczone w pracy *Streszczenie* oraz *Summary* są napisane w sposób logiczny i wyczerpująco.

Rozdział *Piśmiennictwo* zawiera 50 adekwatnie dobranych pozycji literaturowych.

UWAGI:

Z obowiązku recenzenta wspomnę o znajdujących się w tekście rozprawy doktorskiej

pojedynczych błędach, w tym także literowych i stylistycznych, np.

- „wzrost kreatyniny” – zamiast: wzrost stężenia kreatyniny w surowicy

- „ocena stężeń moczowych” – zamiast: ocena stężeń w moczu

- „stężenie badanych biomarkerów” - bez sprecyzowania gdzie; w surowicy ? w moczu?

Od pozycji 14 następuje zmiana zasady cytowania/numerowania piśmiennictwa (nie w kolejności występowania w tekście).

Rozprawa doktorska nie ma typowego układu - brakuje np. opisu grupy badanej i metodyki badań oraz dyskusji. Zważywszy na załączone do rozprawy wydruki prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, które zawierają wszystkie ww. dane (w tym rozdziały *Dyskusja*, w których Autorzy odnoszą się do własnych wyników/ obserwacji/ poglądów i konfrontują je z danymi literaturowymi) - jest to moim zdaniem akceptowalne.

W pracy, w tym m.in. w *Podsumowaniu* oraz *Wnioskach* należałoby szczególnie podkreślić praktyczny aspekt (ale i ograniczenia) oznaczania biomarkerów uszkodzenia nerek w moczu.

Zaznaczam, iż żadna z powyższych uwag nie umniejsza wartości merytorycznej pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Podsumowanie

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska jest opracowaniem oryginalnym dotyczącym bardzo istotnego i stale aktualnego problemu klinicznego, jakim jest optymalizacja przeżycia chorych po zabiegach transplantacji. Przedstawione w pracy wyniki, wskazujące potencjał nowych, oznaczanych w moczu, biomarkerów uszkodzenia nerek oraz praktyczne znaczenie analizy bioptatów nerki, mogą mieć istotne implikacje kliniczne, przyczyniając się do poprawy rokowania chorych po zabiegach transplantacji. Jak pisze w rozprawie Doktorantka: „Wczesne wykrycie uszkodzenia nerek (...) pozwala wdrożyć działania nefroprotecyjne, zmodyfikować schematy leczenia oraz zmniejszyć ryzyko przejścia w przewlekłą chorobę nerek, co mogłoby istotnie poprawić rokowanie i jakość życia pacjentów”. Doktorantka wykazała się dojrzałością naukową w doborze tematu pracy, grupy badanej, metod badawczych, analizy uzyskanych wyników i wnioskowania oraz odniesienia swoich obserwacji do danych literaturowych.

Podsumowując, rozprawę doktorską Pani lek. Aleksandry Kaszyńskiej oceniam wysoce pozytywnie. Napisana przy zachowaniu merytoryczności z dużą swobodą językową i wyjątkowo przejrzystością, świadczy o głębokiej wiedzy teoretycznej i praktycznej oraz dojrzałości naukowej Doktorantki. Moim zdaniem rozprawa doktorska spełnia warunki

określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz.U.2018 poz.1668) dlatego niniejszym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Aleksandry Kaszyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie, z uwagi na aktualność tematyki, jej oryginalność i implikacje praktyczne, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK
Zakładu Farmakologii Klinicznej
Katedry Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Joanna Żywiec