

Prof. dr hab. n. med. Ewa Kwiatkowska

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych,

nefrologii, transplantologii klinicznej i medycyny sportowej



Recenzja rozprawy doktorskiej

Autor: lekarz Łukasz Jankowski

Tytuł: Rola biopsji protokolarnej w diagnostyce przeszczepu nerkowego

Wstęp

Rozprawa doktorska lekarza Łukasza Jankowskiego zatytułowana „Rola biopsji protokolarnej w diagnostyce przeszczepu nerkowego” została napisana w Klinice Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Magdaleny Durlik. Podstawą rozprawy doktorskiej są cztery publikacje, jedna w czasopiśmie o współczynniku wpływu, pozostałe 3 w uznanym polskim czasopiśmie. Łączny IF wynosi 1,3, a łączna wartość punktów MEiN wynosi 315. 1 artykuł jest pracą oryginalną, jeden jest metaanalizą, a dwa stanowią przegląd literatury w tematyce związanej z pracą badawczą i głównym tematem rozprawy, co pokazuje, że autor zapoznał się z szeroko pojętą tematyką biopsji protokolarnej i biopsji płynnej. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich publikacji co świadczy o jego indywidualnym wkładzie w pracę badawczą oraz powstałe artykuły. Artykuły poświęcone są biopsji protokolarnej nerki przeszczepionej, biopsji płynnej oraz markerowi ostrej niewydolności nerek.

Wydłużenie długoterminowego przeżycia przeszczepów nerkowych jest jednym z podstawowych wyzwań współczesnej transplantologii. Główną przyczyną utraty przeszczepu w odległej obserwacji, jest kumulacja nieodwracalnych zmian przewlekłych, będących zejściem nieleczonych lub nie odpowiadających na leczenie procesów związanych z odrzucaniem. Wykrywaniu patologii na ich wczesnym etapie rozwoju, gdy możliwe jest jeszcze zahamowanie postępu zmian, dedykowane są biopsje protokolarne. Poglądy na przydatność diagnostyczną i rokowniczą biopsji protokolarnej są zróżnicowane, stąd ważne jest podjęcie tego tematu. Dziś wiemy, że wiele zmian, uszkodzeń w nerce przeszczepionych przez długi czas jest nieme klinicznie, stąd tak ważne są badania oceniające wskazania do biopsji protokolarnej. Alternatywnym rozwiązaniem dla biopsji protokolarnej jest tzw. biopsja płynna bazująca na markerach oznaczanych we krwi i w moczu. Autor szczegółowo opisał teraźniejszość i przyszłość tej procedury. Jednym z podjętych tematów jest marker wystąpienia ostrej niewydolności nerek - suPAR. Jak wiadomo AKI jest schorzeniem, które wiąże się z dużą śmiertelnością, wydłużeniem hospitalizacji oraz dużymi kosztami leczenia. Powszechnie stosowane stężenie kreatyniny jest mało czułym wskaźnikiem predykcyjnym ostrego uszkodzenia nerek. Temat ten, choć dotyczy nerek, nie wpisuje się wprost w główny temat przewodu doktorskiego

Opis czterech publikacji

Pierwszy artykuł zatytułowany „Analysis of selected diagnostic factors of organic kidney damage revealed in protocol biopsy among renal transplant recipients” analizuje przydatność biopsji protokolarnych nerki przeszczepionej, temat, który budzi ciągłą debatę w środowisku transplantacyjnym. To retrospektywne badanie analizuje dane od 72 biorców przeszczepu nerki, aby ustalić przydatność biopsji protokolarnych (wykonywanych w określonych odstępach czasu po przeszczepie, niezależnie od objawów klinicznych) w identyfikacji wczesnych oznak uszkodzenia nerki. Badanie wykazało, że u znacznej liczby pacjentów (40%) biopsje wykazały nieprawidłowe wyniki histopatologiczne, nawet jeśli standardowe testy kliniczne nie wskazywały na problem. Kluczowe odkrycia obejmują istotne różnice w profilach lipidowych między pacjentami z uszkodzeniem organicznym nerki i bez niego, przy czym w grupie z uszkodzeniem stwierdzono niższy poziom cholesterolu całkowitego, HDL i LDL, TG. Autorzy konkludują, że biopsje protokolarne mogą być cenne w identyfikacji pacjentów z

ryzykiem niewydolności przeszczepu, umożliwiając wcześniejszą interwencję. Podkreślają również znaczenie dalszych badań nad opłacalnością i długoterminowymi korzyściami biopsji protokolarnych, a także porównania z nowszymi, nieinwazyjnymi technikami monitorowania. Kluczowym wynikiem tej pracy jest ujawnienie wysokiej częstości występowania subklinicznego uszkodzenia nerek, co sugeruje obligatoryjność wykonywania biopsji protokolarnych. Kolejnym odkryciem jest istotna różnica w profilach lipidowych między pacjentami z uszkodzeniem organicznym nerki i bez niego. Autor sugeruje, że niedożywienie pacjentów w okresie przedtransplantacyjnym i potransplantacyjnym ma istotny wpływ na powstawanie zmian organicznych w nerkach.

Ograniczenia pracy to: retrospektywny charakter, stosunkowo mała próba badana, brak długoterminowych danych z obserwacji.

Dalsza praca w danym temacie, prowadzenia badań prospektywnych, długoterminowych na większej grupie na pewno pozwoli na udowodnienie powstałych tez.

Uwagi recenzenta: W artykule autor w miejscu opisu różnic statystycznych w grupach z i bez zmian organicznych odsyła do rysunku 1, który jest wykresem korelacji, a nie porównania grup. Bardzo niefortunnym stwierdzeniem jest „ischemic variable” oraz „ischemic problems”, który ma najprawdopodobniej znaczyć niedokrwienne zmiany sercowo-naczyniowe, a nie np. niedokrwienie śródzabiegowe nerki. W porównaniu grup niskie stężenie całkowitego cholesterolu, HDL, LDL i TG wiąże się z większą ilością zmian organicznych. W części prezentującej wyniki korelacji autor podaje, że hipercholesterolemia koreluje pozytywnie ze zmianami organicznymi w biopsji nerki. Wynik ten dziwi wobec wcześniejszych wyników przy porównaniu grup, gdzie wysokie stężenie cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL i HDL było czynnikiem chroniącym nerkę przed zmianami organicznymi – wynik ten należałoby skomentować.

Artykuł drugi zatytułowany „Biomarkers identifying deterioration of kidney graft function — usefulness of “liquid biopsy” jest artykułem poglądowym, który omawia aktualną wiedzę na temat nowych biomarkerów, które mogłyby służyć jako “biopsja płynna” w celu identyfikacji pogorszenia funkcji przeszczepu nerki u biorców. Tradycyjna biopsja nerki jest inwazyjna i ma ograniczenia, więc poszukiwanie nieinwazyjnych biomarkerów jest ważnym celem współczesnej transplantologii. Artykuł omawia obiecujące markery, takie jak klasteryna,

kreatynina, cystatyna C, chemokiny (CXCL9, CXCL10), DNA dawcy bez komórek, endokan, ICAM-1, interleukiny, KIM-1, mikroRNA, NGAL, osteopontyna, prokalcytonina, TNF-alfa, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe oraz profile ekspresji genów. Autorzy podkreślają, że idealna kombinacja markerów oraz dalsze badania są niezbędne do pełnego zrozumienia potencjału "biopsji płynnej" w monitorowaniu przeszczepów nerek. Artykuł stanowi wartościowy przegląd aktualnej wiedzy na temat biomarkerów do monitorowania funkcji przeszczepu nerki, podkreślając potencjał "biopsji płynnej" jako nieinwazyjnej alternatywy dla tradycyjnej biopsji. Ze względu na postęp w tej dziedzinie, tego typu przeglądy są bardzo potrzebne, aby klinicyści i badacze mogli śledzić nowe możliwości. Mimo że wiele z opisanych markerów wymaga dalszych badań, artykuł stanowi użyteczną bazę wyjściową do dalszej eksploracji tematu. Podkreślone zostaje, że wszystkie pomiary biomarkerów należy wykorzystywać w powiązaniu z danymi klinicznymi, ponieważ markery te są często podwyższone w innych stanach chorobowych.

Artykuł trzeci zatytułowany „A comprehensive review and meta-analysis of suPAR as a predictor of acute kidney injury”. Celem tego artykułu jest kompleksowa ocena roli suPAR (rozpuszczalny receptor aktywatora plazminogenu typu urokinazy) jako biomarkera ostrego uszkodzenia nerek (AKI)”. Autorzy przeprowadzili systematyczny przegląd i metaanalizę istniejących badań, aby ocenić związek między poziomem suPAR a występowaniem AKI. Autorzy przeanalizowali ostatecznie 9 badań oraz 6151 pacjentów. Wykorzystując analizę statystyczną zebranych danych, oceniają wartość suPAR jako narzędzia prognostycznego do identyfikacji osób zagrożonych AKI. Wyniki wskazują, że podwyższony poziom suPAR wiąże się ze zwiększonym ryzykiem AKI, co sugeruje jego potencjał jako nowego biomarkera w praktyce klinicznej. Autorzy podkreślają także potrzebę dalszych badań w celu ustalenia roli suPAR jako biomarkera AKI, i podkreślają, że badania prospektywne są potrzebne do sprawdzenia efektów suPAR w populacjach klinicznych. Artykuł stanowi kompleksowy przegląd istniejącej literatury, co pozwala czytelnikom zrozumieć aktualny stan wiedzy na temat suPAR i AKI.

Uwaga recenzenta

W rozprawie doktorskiej jej wstępie lub dyskusji brakuje informacji jak w/w artykuł nawiązuje do tematu rozprawy

Czwarty artykuł zatytułowany „The role of protocolar biopsy in diagnosis of kidney allograft dysfunction” jest artykułem przeglądowym, który analizuje aktualny stan wiedzy na temat roli biopsji protokolarnych (wykonywanych w regularnych odstępach czasu, niezależnie od objawów) w diagnostyce dysfunkcji przeszczepu nerki. Biopsja nerki jest powszechnie uznawana za metodę diagnostyczną wielu patologii przeszczepu, ale rola biopsji protokolarnych w identyfikacji problemów we wczesnych stadiach, gdy funkcja przeszczepu jest stabilna, pozostaje kontrowersyjna. Autorzy omawiają zalety i wady biopsji protokolarnych, podkreślając ich potencjał w wykrywaniu subklinicznych procesów, takich jak odrzucanie komórkowe i humoralne, które mogą prowadzić do przewlekłego uszkodzenia przeszczepu. Zwracają również uwagę na to, że biopsje protokolarne mogą pomóc w identyfikacji infekcji wirusowych i nawrotu pierwotnych chorób nerek. Podkreślają jednak, że potrzebne są dalsze badania prospektywne, aby w pełni ocenić przydatność biopsji protokolarnych i zidentyfikować pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z tej procedury.

Artykuł przedstawia informacje w sposób jasny i zwięzły, dzięki czemu jest zrozumiały dla szerokiego grona odbiorców. Autorzy przedstawiają zarówno argumenty za, jak i przeciwko biopsjom protokolarnym, zapewniając wyważoną perspektywę. Odwołanie się do najnowszych badań naukowych wzmacnia argumentację autorów. Artykuł jest przydatny dla transplantologów i nefrologów zainteresowanych optymalizacją strategii monitorowania przeszczepów nerek.

Podsumowanie

Badanie kliniczne przeprowadzone przez doktoranta zostało prawidłowo zaplanowane, przeprowadzone, a uzyskane wyniki przeanalizowano przy użyciu poprawnych narzędzi statystycznych. Mimo małej próby badawczej oraz charakteru retrospektywnego pozwoliło to na uzyskanie wartościowych wyników. Dwie prace przeglądowe nawiązują do głównego tematu rozprawy doktorskiej i są dobrym wstępem do pracy badawczej. Metaanaliza dotycząca markera predykcyjnego ostrej niewydolności nerek jest bardzo wartościową analizą do potrzeb klinicznych. Jej tematykę można powiązać z biopsją płynną, o której autor pisze w jednym z artykułów poglądowych, ale brakowało takiego nawiązania we wstępie lub dyskusji, tym bardziej, że ostre uszkodzenie nerek również dotyczy nerki przeszczepionej i może być efektem

zmian histopatologicznych. Opublikowane prace powstawały w zespołach badawczych, co świadczy o umiejętności pracy zespołowej. Rozprawa doktorska jest napisana poprawnie. Tytuł cyklu czterech publikacji odpowiada tematyce poruszanej w artykułach. We wstępie jasno opisano główne problemy poruszane w artykułach. W pracy oryginalnej autor podaje cele badawcze, opis wyników uzyskanych, wnioski i ograniczenia badania. Do rozprawy dołączono cztery opublikowane artykuły. Literatura cytowana w opublikowanych artykułach pochodzi z ostatnich 10 lat. Wnioski są prawidłowe. Uzyskane wyniki są niezwykle istotne dla populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 po przeszczepieniu nerki oraz opiekujących się nimi lekarzy. Rozprawa doktorska posiada istotny walor poznawczy, wzbogacając wiedzę z zakresu nauk medycznych

Wnioski końcowe

Moim zdaniem rozprawa doktorska lekarza Łukasza Jankowskiego, którą oceniam, w formie tematycznie spójnego zbioru czterech artykułów naukowych opublikowanych wcześniej i zrecenzowanych w czasopiśmie naukowych, spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z tym składam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie pana Łukasza Jankowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i ubieganie się o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Recenzent

Prof. dr hab. n. med. Ewa Kwiatkowska