



**I Klinika Nefrologii, Transplantologii i
Chorób Wewnętrznych z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Białystok 2025,11,04

Ocena rozprawy doktorskiej

lekarza Łukasza Jankowskiego

**„ROLA BIOPSI PROTOKOLARNEJ W DIAGNOSTYCE PRZESZCZEPU
NERKOWEGO”**

Najskuteczniejszą metodą leczenia schyłkowej przewlekłej niewydolności nerek jest przeszczep nerki. Dzięki temu zabiegowi stan zdrowia oraz jakość życia chorych szybko ulega poprawie. Od wielu już lat przeszczepienie nerki jest metodą z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek. Podstawowy problem w transplantologii polega na tym, że układ immunologiczny biorcy rozpoznaje przeszczepiony narząd czy też tkankę jako „obce” i uruchamia szereg mechanizmów mających na celu ich zniszczenie. W związku z tym stosuje się różnego rodzaju zabiegi, najczęściej farmakologiczne, mające na celu zahamowanie tych reakcji. Obecnie stosuje się przede wszystkim leki immunosupresyjne. W leczeniu immunosupresyjnym biorców narządów przeszczepionych stosuje się terapię wielolekową, która, wykorzystując różne punkty uchwytu leków, zaburza cały szlak odporności przeciwko antygenom obcego narządu, w mniejszym stopniu blokując poszczególne tory tej reakcji, a jednocześnie rozprasza działania niepożądane każdego ze stosowanych w niewielkich dawkach leków immunosupresyjnych. Immunosupresja podtrzymująca jest delikatną równowagą między odrzuceniem, toksycznością, zakażeniem i nowotworem złośliwym i często jest dostosowywana do konkretnych potrzeb pacjenta. Jednak przeszczepianie narządu nie jest metodą całkowicie skuteczną i po kilku- kilkunastu latach dochodzi do przewlekłej dysfunkcji przeszczepu i utraty funkcji nerki co zmusza pacjentów do powrotu na dializy.

Odległe wyniki transplantacji nerek zależą do wielu czynników w których poczesną rolę odgrywają między innymi czynniki genetyczne, powikłania stosowanych leków ale również interakcji pomiędzy stosowanymi lekami oraz kumulacja nieodwracalnych zmian przewlekłych, będących zejściem nieleczonych lub nie odpowiadających na leczenie procesów związanych z odrzucaniem.

Wydłużenie długoterminowego przeżycia przeszczepów nerkowych jest jednym z podstawowych wyzwań współczesnej transplantologii. Dużym problemem jest wczesne wykrywanie zmian w nerce przeszczepionej i włączenie odpowiedniej terapii aby zahamować lub nawet zatrzymać postępujące jej uszkodzenie. Pogorszenie funkcji przeszczepionej nerki, wyrażające się wzrostem stężenia kreatyniny i spadkiem eGFR, jest zwykle późnym objawem rozwijającej się w niej patologii. Znacznie wcześniej zmiany można wykryć w badaniu histopatologicznym wycinka nerki, co daje szansę na wdrożenie terapii przed dokonaniem się nieodwracalnego, przewlekłego uszkodzenia narządu przeszczepionego. Wykrywaniu patologii na ich wczesnym etapie rozwoju, gdy możliwe jest jeszcze zahamowanie postępu zmian, jest obecnie możliwe praktycznie jedynie dzięki wykonywaniu biopsji protokolarnych.

Biopsja protokolarna nerki przeszczepionej jest procedurą diagnostyczną wykonywaną w określonych odstępach czasu po transplantacji, niezależnie od klinicznych objawów dysfunkcji allograftu. Ma na celu identyfikację subklinicznych procesów patologicznych, takich jak ostre odrzucanie komórkowe, odrzucanie zależne od przeciwciał, nefrotoksyczność związana z inhibitorami kalcyneuryny, nefropatia BK, czy nawrót lub rozwój de novo nefropatii. Wczesne wykrycie tych zmian umożliwia interwencję terapeutyczną, co może znacząco wydłużyć czas przeżycia przeszczepu i poprawić jego funkcję w perspektywie długoterminowej.

Poglądy na przydatność diagnostyczną i rokowniczą biopsji protokolarniej nerki przez ostatnie lata się zmieniały, wśród wielu badaczy panowało przekonanie, że wykonywanie biopsji protokolarnych jest nieuzasadnione, ponieważ ich wyniki nie wnoszą informacji, które prowadziłyby do modyfikacji postępowania terapeutycznego. Badania pokazały jednak, iż częstość występowania wielu procesów w nerce przeszczepionej przebiega bezobjawowo lub z nielicznymi objawami a przebiegają często np. trudne w leczeniu odrzucanie zależne od przeciwciał.

Wczesne wykrywanie niemych klinicznie patologii na etapie, gdy możliwe jest powstrzymanie ich progresji może stanowić istotny postęp w wydłużeniu funkcjonowania graftu.

Celem przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej była ocena wartości diagnostycznej biopsji protokolarnej oraz wybranych biomarkerów uszkodzenia nerek (tzw. biopsji płynnej) w wykrywaniu subklinicznych zmian w przeszczepionej nerce. .
Celem głównym była:

- Ocena wartości diagnostycznej biopsji protokolarnej oraz wybranych biomarkerów uszkodzenia nerek (tzw.biopsji płynnej) w wykrywaniu subklinicznych zmian w przeszczepionej nerce.

Celami szczegółowymi:

- Ocena skuteczności biopsji protokolarnej w wykrywaniu subklinicznych uszkodzeń nerki przeszczepionej – analiza częstości i charakterystyki histopatologicznych zmian u biorców przeszczepu.
- Ocena przydatności diagnostycznej biopsji protokolarnej na tle wybranych biomarkerów w identyfikacji wczesnych uszkodzeń przeszczepu – ocena przydatności „liquid biopsy” oraz klasycznych wskaźników laboratoryjnych.
- Identyfikacja czynników ryzyka niekorzystnego rokowania u biorców nerki przeszczepionej – analiza korelacji między profilami lipidowymi, markerami zapalnymi i histopatologią w biopsji protokolarnej.
- Ocena bezpieczeństwa i skuteczności biopsji protokolarnej w porównaniu do standardowych metod monitorowania funkcji przeszczepionej nerki – analiza powikłań i skuteczności klinicznej tej metody w codziennej praktyce transplantologicznej.

Cele są jak najbardziej suche, aktualny, często dyskutowane, praktycznie jednak ciągle niedokładnie zbadane u pacjentów po transplantacji nerek.

Otrzymana do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl 4 prac opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych:

1. Jankowski Ł, Jurczak M, Sala Z, Stepien-Dziekan J, Szarpak Ł, Durlik M. Analysis of selected diagnostic factors of organic kidney damage revealed in protocol biopsy among renal transplant recipients. Medical Research Journal 2024; 9(4): 323-330.(Punktacja MNiSW: 100,0)

2. Jankowski Ł, Pruc M, Gasecka A, Szarpak Ł, Durlik M. Biomarkers identifying deterioration of kidney graft function – usefulness of "liquid biopsy". Renal Disease and Transplantation Forum 2024; 17(3): 90-106. (Punktacja MNiSW: 5,0)
3. Jankowski Ł, Pruc M, Gasecka A, Chmielewski J, Wojcik T, Szarpak L, Kowalczyk M. A comprehensive review and meta-analysis of suPAR as a predictor of acute kidney injury. Ann Agric Environ Med. 2023; 30(2): 364-368. (Punktacja MNiSW: 140,0; Impact Factor: 1,3)
4. Jankowski Ł, Stepień J, Jurczak M, Sala Z, Durlik M. The role of protocolar biopsy in the diagnosis of kidney allograft dysfunction. Renal Disease and Transplantation Forum 2023;16(4):127-134 DOI: 10.5603/rdatf.97029 (Punktacja MNiSW: 70,0)

We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem publikacji. Impact factor tych prac wynosi 1,3 oraz 315 punktów MNiSW.

Artykuły zostały omówione w rozprawie doktorskiej liczącej 112 stron łącznie z odbitkami publikacji i oświadczeniami współautorów. Układ pracy jest dość typowy dla tego typu rozprawy. Największą część pracy zajmują kopie publikacji oraz wstęp w którym przedstawiono problem będący celem rozprawy doktorskiej, oraz omówienie poszczególnych prac. Doktorant krótko przedstawia cel, metodykę badania, w dalszej części umieszczone są publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej. Pracę kończy podsumowanie i 3 wnioski oraz literatura użyta w omówieniu pracy doktorskiej. Ponadto na początku pracy umieszczono streszczenia zarówno w języku polskim jak i angielskim a na końcu pracy znajdują się oświadczenia współautorów publikacji.

Z analizy wyników i danych z prac stanowiących rozprawę doktorską lekarz Łukasz Jankowski wyciągnął 3 wnioski odpowiadające na postawione cele

1. Biopsja protokolarna jest skutecznym narzędziem diagnostycznym służącym wykrywaniu subklinicznych zmian w nerce przeszczepionej. Pomimo swojej inwazyjności jest również procedurą bezpieczną, obarczoną niskim ryzykiem powikłań.
2. Rozwój nowoczesnych markerów uszkodzenia nerek sprawia, że prawdopodobna jest rezygnacja z inwazyjnych metod diagnostycznych w przeciągu kilku/kilkunastu lat. W chwili obecnej tzw. biopsję płynną i biopsje protokolarne można traktować jako metody komplementarne.

3. Szczególne korzyści z biopsji protokolarnej odnoszą chorzy z dyslipidemią. Wymagane są dalsze badania nad użytecznością markerów klinicznych takich jak suPAR, w predykcji pogorszenia funkcji nerki, także u chorych będących biorcami przeszczepu nerkowego.

Moje uwagi:

- Niektóre wnioski przedstawione przez doktoranta np wniosek drugi mówiący iż rozwój nowoczesnych markerów uszkodzenia nerek sprawia, że prawdopodobna jest rezygnacja z inwazyjnych metod diagnostycznych w przeciągu kilku/kilkunastu lat nie są wynikiem pracy oryginalnej autora ale wynikającym z omówienia prac w pracy poglądowej należałoby raczej napisać iż z przeglądu piśmiennictwa to wynika
- Wydaje mi się również iż wniosek mówiący iż szczególne korzyści z biopsji protokolarnej odnoszą pacjenci z dyslipidemią jest zbyt pochopny. Uzyskane dane nie wskazują jednoznacznie na to. Na pewno warto kontynuować badania w tym temacie.

Uzyskane przez doktoranta wyniki i dane z przeglądu piśmiennictwa utwierdzają w przydatności i konieczności częstszego stosowania biopsji protokolarnej, mając również na aspekcie to iż sama procedura jest bezpieczna.

Piśmiennictwo wykorzystane w podsumowaniu cyklu prac to 73 pozycje piśmiennictwa anglojęzycznego.

Podsumowanie

Przedstawiony do recenzji rozprawa doktorska składająca się z cyklu 4 monotematycznych publikacji, spośród których dwie to prace poglądowe, jedna została zaprojektowana i przeprowadzona jako badanie retrospektywne, zaś 4 to przegląd systematyczny z meta-analizą. Dotyczą one niezwykle ważnego problemu u pacjentów po transplantacji narządów a mianowicie wczesnego wykrywania zmian w nerce przeszczepionej i wartości biopsji protokolarnej w wykrywaniu i zapobieganiu wczesnych zmian u pacjentów po transplantacji nerki.

Recenzja w przypadku takiego doktoratu jest zdecydowanie ułatwiona ze względu na wcześniejsze recenzje publikacji przez recenzentów w czasopiśmie w których te prace były opublikowane. Zaprezentowane wyniki badań na pewno mogą się przyczynić do poprawy jakości opieki medycznej nad pacjentami po transplantacji nerek.

Doktorant wykazał się znajomością problemu, umiejętnością przeprowadzenia badań co świadczy o dobrym warsztacie.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi przyczynek do niezwykle ważnego problemu a mianowicie wczesnego wykrywania zmian w nerce przeszczepionej a tym samym poprawy skuteczności leczenia immunosupresyjnego, unikania powikłań a prawdopodobnie również lepszej odległej czynności przeszczepionej nerki. Przedstawiony cykl prac i wnioski z nich płynące stanowią kolejny krok do uznania i zdefiniowania roli biopsji protokolarnej jako narzędzia diagnostycznego w ośrodkach transplantacyjnych

Rozprawa doktorska lekarza Łukasza Jankowskiego spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020m Nauk3, poz. 742)

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Łukasza Jankowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof dr hab Jacek Małyшко