

lek. Aleksandra Kaszyńska

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

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Promotor pomocniczy: dr n. med. Ewa Karakulska-Prystupiak

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2026 r.

Streszczenie

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) oraz przewlekła choroba nerek (PChN) są częstymi i istotnymi klinicznie powikłaniami zabiegów przeszczepienia allogenicznego macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) oraz transplantacji narządów mięszkowych, w tym nerki. Dotychczasowa diagnostyka opiera się głównie na pomiarze stężenia kreatyniny i ocenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), co ogranicza możliwość wczesnego wykrywania uszkodzeń nerek.

Biomarkery molekularne są coraz częściej wskazywane jako obiecujące narzędzia w identyfikacji subklinicznych uszkodzeń nerek, prognozowaniu progresji choroby nerek oraz personalizacji leczenia pacjentów transplantacyjnych.

Celem niniejszej rozprawy była ocena przydatności wybranych biomarkerów — proenkefaliny A (PENK), uromoduliny (UMOD), Dickkopf-3 (DKK3) oraz białka wiążącego retinol 4 w moczu (RBP4) — w wykrywaniu i monitorowaniu AKI i PChN u pacjentów po allo-HSCT.

Praca powstała na podstawie trzech oryginalnych publikacji oraz jednego opisu przypadku. Badania kliniczne objęły łącznie 80 pacjentów po allo-HSCT oraz grupę zdrowych ochotników i dotyczyły oceny wybranych biomarkerów moczowych uszkodzenia nerek oraz częstości współwystępowania anemii i PChN w badanych populacjach. Ostatnią publikacją był opis przypadku podkreślający znaczenie biopsji nerek jako narzędzia diagnostycznego i prognostycznego po transplantacji allogenicznego komórek krwiotwórczych.

W pracy oryginalnej „*One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*” oceniano stężenie RBP4 w moczu u pacjentów po allo-HSCT. Wyniki wykazały, że stężenie tego biomarkera uszkodzenia cewek nerkowych było wielokrotnie wyższe u pacjentów po allo-HSCT niż u zdrowych ochotników. Ponadto wartości RBP4 były istotnie wyższe u chorych z PChN w stadium 3 oraz korelowały dodatnio ze stężeniem kreatyniny i odwrotnie z eGFR. Wyniki te wskazują, że RBP4 może stanowić czuły marker wczesnego uszkodzenia cewek proksymalnych i umożliwiać identyfikację subklinicznych zaburzeń czynności nerek przed wystąpieniem jawnej niewydolności narządu.

W pracy oryginalnej „*Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation*” po raz pierwszy analizowano stężenia PENK, DKK3 oraz UMOD w moczu u pacjentów po alloHSCT i wykazano, że stężenie biomarkerów było istotnie wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. PENK wykazywała istotną ujemną korelację z eGFR, co potwierdza jej potencjalną wartość jako czułego markera pogarszającej się filtracji kłębuszkowej. Szczególnie istotne było stwierdzenie wyższych wartości PENK u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m², co sugeruje możliwość identyfikacji pacjentów zagrożonych progresją PChN jeszcze przed wystąpieniem wyraźnych zmian w klasycznych parametrach laboratoryjnych. Analiza stężeń DKK3 wykazała wprawdzie ich podwyższenie w grupie pacjentów po allo-HSCT, jednak nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy DKK3 a parametrami funkcji nerek. Wynik ten sugeruje ograniczoną przydatność tego biomarkera w ocenie stopnia uszkodzenia nerek w badanej populacji, pomimo jego udokumentowanej roli w procesach włóknienia śródmiąższowego. Podwyższone stężenia uromoduliny potwierdzają natomiast obecność zmian nerkowych u pacjentów po transplantacji, choć w przeprowadzonym badaniu nie wykazano związku UMOD z eGFR ani stężeniem kreatyniny.

Kolejna praca oryginalna „*Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients*” poświęcona była ocenie częstości występowania niedokrwistości u pacjentów po transplantacjach. W grupie 156 chorych po HSCT niedokrwistość stwierdzono u 13% kobiet oraz 35% mężczyzn. Jednocześnie ponad połowa kobiet z niedokrwistością oraz 17% mężczyzn spełniała kryteria przewlekłej choroby nerek. Wykazano, że niedokrwistość stanowi niezależny czynnik ryzyka hospitalizacji oraz zgonu oraz koreluje z zaawansowaniem uszkodzenia nerek. Niedokrwistość jest ważnym, powszechnie znanym markerem zaawansowanego uszkodzenia nerek, nasza praca podkreśla jej znaczenie rokownicze u pacjentów po transplantacjach, zarówno komórek macierzystych, jak i narządów unaczynionych

Ostatnim elementem rozprawy jest opis przypadku *Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature* pacjentki po allo-HSCT z przewlekłą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (cGvHD), u której rozwinął się zespół nerczycowy w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS), prowadzący do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Przypadek ten ilustruje złożoność powikłań nefrologicznych po allo-HSCT oraz podkreśla kluczową rolę biopsji nerki w ustaleniu

rozpoznania, ocenie stopnia nieodwracalnego uszkodzenia mięszu i planowaniu dalszego postępowania terapeutycznego.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że tradycyjne wskaźniki czynności nerek, takie jak stężenie kreatyniny i wartość eGFR, mogą nie odzwierciedlać w pełni wczesnych etapów uszkodzenia nerek u pacjentów po przeszczepieniach allogenicznych komórek krwiotwórczych. Zastosowanie nowych biomarkerów w praktyce klinicznej, szczególnie PENK i RBP4, może przyczynić się do wcześniejszej diagnostyki nefropatii potransplantacyjnych i personalizacji terapii nefroprotekcyjnych

W oparciu o uzyskane wyniki zaplanowano dalsze badania obejmujące ocenę nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek w populacji pacjentów po transplantacjach narządowych

of nephroprotective strategies. Based on these results, further studies have been planned to evaluate additional biomarkers of acute kidney injury in transplant populations.