

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Karolina Woziwodzka

**Novel markers of renal impairment in multiple myeloma
patients**
Nowe markery uszkodzenia nerek w szpiczaku mnogim

Praca doktorska

*w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
dyscyplina medycyna*

Promotor: dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska, prof. UJ

Pracę wykonano w Klinice Nefrologii, Dializoterapii
i Transplantologii CMUJ¹ oraz w Klinice Hematologii CMUJ²

Kierownik jednostki:

dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska, prof. UJ¹

prof. dr hab. n. med. Tomasz Sacha²

Kraków, 2022 rok

*„Jest moc w człowieku jakaś czy fatalność,
która mu powstać każe, choć upadnie,
i iść mu każe, chociaż radby spocząć,
i wierzyć znowu w to wszystko, co wczoraj
złudą się jeno okazało marną,
i chcieć znów tego, czego mu sto razy
życie już pragnąć zakazało.”*

Jerzy Żuławski

*Składam serdeczne podziękowania Promotorowi pracy
Pani dr. hab. n. med. Katarzynie Krzanowskiej, prof. UJ
za nieocenioną pomoc, uwagi, wskazówki i porady merytoryczne
oraz poświęcony czas i trud w trakcie przygotowywania niniejszej rozprawy
oraz Rodzicom za nieocenione wsparcie.*

Karolina Wozniowska

Spis treści

Rozdział 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską	5
Rozdział 2. Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń	16
Rozdział 3. Wstęp	18
3.1 Uszkodzenie nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim	18
3.2 Najczęstsze manifestacje nerkowe w szpiczaku mnogim	19
3.3 Klasyczne markery uszkodzenia nerek	20
3.3.1 Kreatynina	20
3.3.2 Cystatyna C	20
3.3.3 NGAL	21
3.4 Nowe markery uszkodzenia nerek	21
3.4.1 IGFBP-7	21
3.4.2 TIMP-2	22
3.4.3 Transgelina-2 (SM22)	22
3.5 Nowe markery uszkodzenia nerek w szpiczaku mnogim	22
Rozdział 4. Założenia i cel pracy	23
4.1. Założenia	23
4.2 Cel pracy	25
Rozdział 5. Metodyka	27
Rozdział 6. Limitacje	31
Rozdział 7. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską	32
7.1 <i>New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies.</i>	33
7.2 <i>Renal impairment detectors: IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients.</i>	50
7.3 <i>Transgelin-2 in multiple myeloma: a new marker of renal impairment?</i>	67
Rozdział 8. Streszczenia artykułów	82
8.1 <i>New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies.</i>	82
8.2 <i>Renal impairment detectors: IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients.</i>	83
8.3 <i>Transgelin-2 in multiple myeloma: a new marker of renal impairment?</i>	85

Rozdział 9. Wnioski.....	87
Rozdział 10. Streszczenie	88
Rozdział 11. Summary.....	90
Rozdział 12. Piśmiennictwo	92
Rozdział 13. Oświadczenia współautorów	96
<i>13.1 New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies .</i>	96
<i>13.2 Renal impairment detectors: IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients</i>	110
<i>13.3 Transgelin-2 in multiple myeloma: a new marker of renal impairment?.....</i>	128
Rozdział 14. Zgoda Komisji Bioetycznej - opinia i akceptacja poprawek	146

Rozdział 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Niniejsza rozprawa doktorska powstała w oparciu o monotematyczny cykl 3 prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach wykazanych w bazie Scopus /Web of Science/ PubMed. W skład pracy koherentnej wchodzi:

Praca przeglądowa:

1. **Woziwodzka K**, Vesole DH, Małyszko J, Batko K, Jurczyszyn A, Koc-Żórawska E, Krzanowski M, Małyszko J, Żórawski M, Waszczuk-Gajda A, Kuźniewski M, Krzanowska K. New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9 (6), 1652. <https://doi.org/10.3390/jcm9061652>

IF 4,242, MNiSW 140

Prace oryginalne:

1. **Woziwodzka K**, Małyszko J, Koc-Żórawska E, Żórawski M, Dumnicka P, Jurczyszyn A, Batko K, Mazur P, Banaszkiwicz M, Krzanowski M, Gołasa P, Małyszko JA, Drożdż R, Krzanowska K. Renal impairment detectors: IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2021, 57 (12), 1348. <https://doi.org/10.3390/medicina57121348>

IF 2,43, MEiN 40

2. **Woziwodzka K**, Małyszko J, Koc-Żórawska E, Żórawski M, Dumnicka P, Jurczyszyn A, Batko K, Mazur P, Banaszkiwicz M, Krzanowski M, Gołasa P, Małyszko JA, Drożdż R, Krzanowska K. Transgelin-2 in multiple myeloma: a new marker of renal impairment?. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2022, 27 (1), 79. <https://doi.org/10.3390/molecules27010079>

IF 4,412, MEiN 140

Zestawienie i wykaz publikacji doktoranta

Rodzaj publikacji	Liczba publikacji	Impact Factor	Punktacja MNiSW/MEiN
Prace włączone do rozprawy doktorskiej	3	11,084	320
Prace nie włączone do rozprawy doktorskiej	20	38,479	1400
Komunikaty zjazdowe	13	-	-
Razem	37	49,563	1720



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Biblioteka Medyczna

952.833.67.2022

Kraków, 16.03.2022 r.

LEK. KAROLINA WOZIWODZKA
KATEDRA NEFROLOGII I TRANSPLANTOLOGII
UNIwersytet Jagielloński Collegium Medicum

WYKAZ PUBLIKACJI
stanowiących rozprawę doktorską

na podstawie informacji przekazanych przez autorkę oraz Bibliografii UJ CM z dnia 16.03.2022 r.

1.

Woziwodzka Karolina, Vesole David H., Małyszko Jolanta, Batko Krzysztof, Jurczyszyn Artur, Koc-Żórawska Ewa, Krzanowski Marcin, Małyszko Jacek, Żórawski Marcin, Waszczuk-Gajda Anna, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies.

Journal of Clinical Medicine

2020 : Vol. 9, nr 6, id. art. 1652, il., bibliogr. 88 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0.

praca poglądowa

IF: 4.242

MEiN: 140.000

2.

Woziwodzka Karolina, Małyszko Jolanta, Koc-Żórawska Ewa, Żórawski Marcin, Dumnicka Paulina, Jurczyszyn Artur, Batko Krzysztof, Mazur Paulina, Banaszkiwicz Małgorzata, Krzanowski Marcin, Gołasa Paulina, Małyszko Jacek A., Drożdż Ryszard, Krzanowska Katarzyna.

Renal impairment detectors : IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients

Medicina

2021 : Vol. 57, nr 12, id. art. 1348, il., bibliogr. 48 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0

praca oryginalna

IF: 2.430

MEiN: 40.000

3.

Woziwodzka Karolina, Małyszko Jolanta, Koc-Żórawska Ewa, Żórawski Marcin, Dumnicka Paulina, Jurczyszyn Artur, Batko Krzysztof, Mazur Paulina, Banaszkiewicz Małgorzata, Krzanowski Marcin, Gołasa Paulina, Małyszko Jacek A., Drożdż Ryszard, Krzanowska Katarzyna.

Transgelin-2 in multiple myeloma : a new marker of renal impairment?

Molecules

2022 : Vol. 27, nr 1, id. art. 79, il., bibliogr. 45 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0

praca oryginalna

IF: 4.412

MEiN: 140.000

Opracowanie: Oddział Informacji Naukowej
tel. +48 12 657 23 10
e-mail: informacja.naukowa@cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Biblioteka Medyczna

952.833.67.2022

Kraków, 16.03.2022 r.

LEK. KAROLINA WOZIWODZKA
KATEDRA NEFROLOGII I TRANSPLANTOLOGII
UNIwersytet Jagielloński Collegium Medicum

WYKAZ PUBLIKACJI

na podstawie Bibliografii UJ CM z dnia 16.03.2022 r.

1.

Krzanowski Marcin, Krzanowska Katarzyna, Gajda Mariusz, Dumnicka Paulina, Dziewierz Artur, **Woziwodzka Karolina**, Litwin Jan A., Sułowicz Władysław.

Pentraxin 3 as a new indicator of cardiovascular-related death in patients with advanced chronic kidney disease.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej

2017 : Vol. 127, nr 3, s. 170-177, il., bibliogr. 33 poz., abstr.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0.

Autor korespondencyjny: Marcin Krzanowski.

praca oryginalna

IF: 2.658

MEiN: 30.000

2.

Krzanowski Marcin, Krzanowska Katarzyna, Dziewierz Artur, Banaszekiewicz Małgorzata, Jurczyszyn Artur, **Woziwodzka Karolina**, Chmiel Grzegorz, Kopeć Jerzy, Sułowicz Władysław.

Ultrafiltration rate and diabetes as useful indicators of cardiovascular-related death in hemodialysis patients below 60 years of age.

Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej

2017 : T. 71, s. 1023-1032, il., bibliogr. 47 poz., sum.

Advances in Hygiene and Experimental Medicine.

Autor korespondencyjny: Małgorzata Iciek.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC.

praca oryginalna

IF: 0.783

MEiN: 15.000

3.

Krzanowski Marcin, Jurczyszyn Artur, Dumnicka Paulina, Krasniak Andrzej, **Woziwodzka Karolina**, Chowaniec Eve, Szostek Marta, Drożdż Ryszard, Krzanowska Katarzyna, Sułowicz Władysław.

Recovery of kidney function in a patient with multiple myeloma after using high cutoff dialyzers as a preparation for successful autologous stem-cell transplantation.

Przegląd Lekarski

2017 : T. 74, nr 12, 713-716, il., bibliogr. 21 poz.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca kazuistyczna

MEiN: 10.000

4.

Woziwodzka Karolina, Pawica Magdalena, Dumnicka Paulina, Krzanowski Marcin, Sorysz Danuta, Krzanowska Katarzyna, Sułowicz Władysław.

Body composition assessed by bioimpedance correlates with left ventricular mass index (LVMI) in stage 5 chronic kidney disease (CKD) patients treated by peritoneal dialysis.

Przegląd Lekarski

2017 : T. 74, nr 12, s. 627-632, il., bibliogr. 38 poz.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca oryginalna

MEiN: 10.000

5.

Krzanowski Marcin, Krzanowska Katarzyna, Gajda Mariusz, Dumnicka Paulina, Kopeć Grzegorz, Guzik Bartłomiej, **Woziwodzka Karolina**, Dziewierz Artur, Litwin Jan A[ndrzej], Sułowicz Władysław.

Asymmetric dimethylarginine as a useful risk marker of radial artery calcification in patients with advanced kidney disease.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej

2018 : Vol. 128, nr 3, s. 157-165, il., bibliogr. 32 poz., abstr.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC-SA 4.0.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca oryginalna

IF: 2.882

MEiN: 30.000

6.

Woziwodzka Karolina, Krzanowska Katarzyna, Szafirska Małgorzata, Krzanowski Marcin, Dziewierz Artur, Sułowicz Władysław.

Isolated carotid artery fibromuscular dysplasia unifocal type diagnosed in the postpartum period.

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej

Advances in Interventional Cardiology

2018 : Vol. 14, nr 2, s. 214-215, il., bibliogr. 4 poz.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC-SA 4.0.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca kazuistyczna

IF: 1.160

MEiN: 15.000

7.

Krzanowski Marcin, Krzanowska Katarzyna, Dumnicka Paulina, Gajda Mariusz, **Woziwodzka Karolina**, Fedak Danuta, Grodzicki Tomasz, Litwin Jan A., Sułowicz Władysław.

Elevated Circulating Osteoprotegerin Levels in the Plasma of Hemodialyzed Patients With Severe Artery Calcification.

Therapeutic Apheresis and Dialysis

2018 : Vol. 22, nr 5, s. 519-529, il., bibliogr. 52 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca oryginalna

IF: 1.077

MEiN: 20.000

8.

Batko Krzysztof, Krzanowski Marcin, Gajda Mariusz, Dumnicka Paulina, Fedak Danuta, **Woziwodzka Karolina**, Sułowicz Władysław, Kuźniewski Marek, Litwin Jan A., Krzanowska Katarzyna.

Endothelial injury is closely related to osteopontin and TNF receptor-mediated inflammation in end-stage renal disease.

Cytokine

2019 : Vol. 121, art. no. 154729, s. 1-6, il., bibliogr. 49 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca oryginalna

IF: 2.952

MEiN: 100.000

9.

Woziwodzka Karolina, Dziewierz Artur, Pawica Magdalena, Panek Agnieszka, Krzanowski Marcin, Gołasa Paulina, Latacz Paweł, Burkat Magdalena, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts long-term all-cause mortality in patients with chronic kidney disease stage 5.

Folia Medica Cracoviensia

2019 : Vol. 59, nr 4, s. 55-70, bibliogr. 72 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca oryginalna

MEiN: 70.000

10.

Banaszkiewicz Małgorzata, Małyszko Jolanta, Vesole Adam S., **Woziwodzka Karolina**, Jurczyszyn Artur, Żórawski Marcin, Krzanowski Marcin, Małyszko Jacek, Batko Krzysztof, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia.

Journal of Clinical Medicine

2019 : Vol. 8, nr 11, 1828, il., bibliogr. 62 poz., abstr.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca poglądowa

IF: 3.303

MEiN: 140.000

11.

Batko Krzysztof, Krzanowski Marcin, Gajda Mariusz, Dumnicka Paulina, Pietrzycka Agata, Fedak Danuta, **Woziwodzka Karolina**, Gołasa Paulina, Kuźniewski Marek, Litwin Jan A., Sułowicz Władysław, Krzanowska Katarzyna.

Proteoglycan/glycosaminoglycan and collagen content in the arterial wall of patients with end-stage renal disease : new indicators of vascular disease.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej

2019 : Vol. 129, nr 11, s. 781-789, il., bibliogr. 46 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC-SA 4.0.

praca oryginalna

IF: 3.007

MEiN: 140.000

12.

Gołasa Paulina, **Woziwodzka Karolina**, Krzanowski Marcin, Urbanik Andrzej, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

Ovarian fibrothecoma in a young pregnant woman with lupus nephritis undergoing hemodialysis.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej

2019 : Vol. 129, nr 6, s. 422-423, il., bibliogr. 5 poz.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC-SA 4.0.

praca kazuistyczna

IF: 3.007

MEiN: 140.000

13.

Fedak Danuta, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna, Krzanowski Marcin, Dumnicka Paulina, **Woziwodzka Karolina**, Sułowicz Władysław.

Fibroblast factor-23 (FGF-23) and cardiovascular risk in patients on maintenance hemodialysis.

Przegląd Lekarski

2019 : Vol. 76, nr 9, s. 461-467, il., bibliogr. 49 poz.

Autor korespondencyjny: Danuta Fedak.

praca oryginalna

MEiN: 20.000

14.

Woziwodzka Karolina, Gołasa Paulina, Krzanowski Marcin, Jurczyszyn Artur, Waszczuk-Gajda Anna, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

Light chain deposition disease with concurrent myeloma multiplex - a successful treatment of AKI induced by lambda FLC.

Przegląd Lekarski

2019 : Vol. 76, nr 8, s. 452-455, bibliogr. 28 poz.

Autor korespondencyjny: Krzanowska Katarzyna.

praca kazuistyczna

MEiN: 20.000

15.

Woziwodzka Karolina, Vesole David H., Małyszko Jolanta, Batko Krzysztof, Jurczyszyn Artur, Koc-Żórawska Ewa, Krzanowski Marcin, Małyszko Jacek, Żórawski Marcin, Waszczuk-Gajda Anna, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies.

Journal of Clinical Medicine

2020 : Vol. 9, nr 6, id. art. 1652, il., bibliogr. 88 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0.

praca poglądowa

IF: 4.242

MEiN: 140.000

16.

Batko Krzysztof, Krzanowski Marcin, Pietrzycka Agata, Gajda Mariusz, Dumnicka Paulina, Fedak Danuta, Gołasa Paulina, **Woziwodzka Karolina**, Jaśkowski Piotr, Sułowicz Władysław, Kuźniewski Marek, Litwin Jan A., Krzanowska Katarzyna.

Interplay of nitric oxide metabolites and markers of endothelial injury, inflammation and vascular disease in the spectrum of advanced chronic kidney disease.

Kardiologia Polska

2020 : Vol. 78, nr 1, s. 51-58, il., bibliogr. 37 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC-ND 4.0.

praca oryginalna

IF: 3.108

MEiN: 100.000

17.

Banaszkiewicz Małgorzata, Małyszko Jolanta, Batko Krzysztof, Koc-Żórawska Ewa, Żórawski Marcin, Dumnicka Paulina, Jurczyszyn Artur, **Woziwodzka Karolina**, Tisończyk Joanna, Krzanowski Marcin, Małyszko Jacek, Waszczuk-Gajda Anna, Drożdż Ryszard, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.
Evaluating the Relationship of GDF-15 with Clinical Characteristics, Cardinal Features, and Survival in Multiple Myeloma.

Mediators of Inflammation

2020 : Vol. 2020, id. art. 5657864, il., bibliogr. 43 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0.

praca oryginalna

IF: 4.711

MEiN: 100.000

18.

Gołasa Paulina, **Woziwodzka Karolina**, Popiela Tadeusz, [jr], Krzanowski Marcin, Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

Gallstone ileus concurrent with cholelithiasis in a patient with stage 5 chronic kidney disease.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej

2020 : Vol. 130, nr 10, s. 893-894, il., bibliogr. 6 poz.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC-SA 4.0.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca kazuistyczna

IF: 3.277

MEiN: 140.000

19.

Woziwodzka Karolina, Krzanowski Marcin, Chrzan Robert, Popiela Tadeusz, [jr], Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

Chronic kidney disease caused by tuberous sclerosis complex : lymphangioleiomyomatosis diagnosed in an adult woman.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej

2020 : Vol. 130, nr 10, s. 895-897, il., bibliogr. 5 poz.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC-SA 4.0.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca kazuistyczna

IF: 3.277

MEiN: 140.000

20.

Woziwodzka Karolina, Krzanowski Marcin, Jarosz Tomasz, Popiela Tadeusz [J.], Kuźniewski Marek, Krzanowska Katarzyna.

Uremic leontiasis ossea inducing respiratory failure in a patient with stage 5 chronic kidney disease.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej

2020 : Vol. 130, nr 7-8, s. 691-692, il., bibliogr. 4 poz.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY-NC-SA 4.0.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

praca kazuistyczna

IF: 3.277

MEiN: 140.000

21.

Woziwodzka Karolina, Krzanowska Katarzyna (nefrologia).

Gammapatia monoklonalna o znaczeniu nerkowym - nowe wytyczne w diagnostyce i leczeniu.

W: Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. T. 19.

pod redakcją Andrzeja Więcka.

Kraków : Medycyna Praktyczna, 2020.

s. 49-57 : il., bibliogr. 40 poz.

30 cm.

rozdział monografii polskiej

MEiN: 20.000

22.

Woziwodzka Karolina, Małyszko Jolanta, Koc-Żórawska Ewa, Żórawski Marcin, Dumnicka Paulina, Jurczyszyn Artur, Batko Krzysztof, Mazur Paulina, Banaszkiwicz Małgorzata, Krzanowski Marcin, Gołasa Paulina, Małyszko Jacek A., Drożdż Ryszard, Krzanowska Katarzyna.

Renal impairment detectors : IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients

Medicina

2021 : Vol. 57, nr 12, id. art. 1348, il., bibliogr. 48 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0

praca oryginalna

IF: 2.430

MEiN: 40.000

23.

Woziwodzka Karolina, Małyszko Jolanta, Koc-Żórawska Ewa, Żórawski Marcin, Dumnicka Paulina, Jurczyszyn Artur, Batko Krzysztof, Mazur Paulina, Banaszekiewicz Małgorzata, Krzanowski Marcin, Gołasa Paulina, Małyszko Jacek A., Drożdż Ryszard, Krzanowska Katarzyna.

Transgelin-2 in multiple myeloma : a new marker of renal impairment?

Molecules

2022 : Vol. 27, nr 1, id. art. 79, il., bibliogr. 45 poz., abstr.

Autor korespondencyjny: Katarzyna Krzanowska.

Open Access Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0

praca oryginalna

IF: 4.412

MEIN: 140.000

Opracowanie: Oddział Informacji Naukowej
tel. +48 12 657 23 10
e-mail: informacja.naukowa@cm-uj.krakow.pl

Rozdział 2. Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

- AKI – ang. acute kidney injury, ostre uszkodzenie nerek;
- AL – ang. immunoglobulin light chain amyloidosis, amyloidoza łańcuchów lekkich;
- autoPBSCT – ang. autologous peripheral blood stem cell transplantation, autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych;
- CKD – ang. chronic kidney disease, przewlekła choroba nerek;
- CKD-EPI – ang. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;
- CR – ang. complete response, całkowita odpowiedź [na leczenie];
- eGFR – ang. estimated glomerular filtration rate, szacowane przesączanie kłębuszkowe;
- ELISA - ang. enzyme-linked immunosorbent assay, test immunoenzymatyczny;
- FGF-23 – ang. fibroblast growth factor 23, czynnik wzrostu fibroblastów 23;
- FLC – ang. free light chain, wolne łańcuchy lekkie;
- IGFBP-7 – ang. insulin-like growth factor-binding protein 7, białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 7;
- IL-6 – ang. interleukin 6, interleukina 6;
- ISS – ang. International Staging System, Międzynarodowy System Stopniowania;
- IQR – ang. interquartil range, rozstęp międzykwartylowy;
- KIM-1 – ang. kidney injury molecule-1, cząsteczka-1 uszkodzenia nerek;
- LDH – ang. lactate dehydrogenase, dehydrogenaza mleczanowa;
- MCN – ang. myeloma cast nephropathy, nefropatia wałeczkowa;
- MDRD – ang. Modification of Diet in Renal Disease;
- MGUS – ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance, gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu;
- MIDD – ang. monoclonal immunoglobulin deposition disease, choroba depozytowa immunoglobulin monoklonalnych;
- MM – ang. multiple myeloma, szpiczak mnogi;
- MSCs – ang. mesenchymal stem cells, mezenchymalne komórki macierzyste;
- NGAL - ang. neutrophil-gelatinase associated lipocalin, lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów;

- NT-proBNP – ang. N-terminal B-type natriuretic propeptide, n-końcowy propeptyd natriuretyczny typu b;
- PChN – przewlekła choroba nerek;
- PD – ang. progressive disease, progresja choroby;
- PR – ang. partial response, częściowa odpowiedź;
- RBP – ang. retinol binding protein, białko wiążące retinol;
- RTG – badanie rentgenowskie;
- SD – ang. stable disease, stabilizacja choroby;
- SLiM CRAB – akronim ang. (Si – sixty, Li – light chains, M – magnetic resonance, C – calcium, R – renal insufficiency, A – anemia, B – bones);
- SMM – ang. smoldering multiple myeloma, postać “tłąca” szpiczaka mnogiego;
- TIMP-2 – ang. tissue inhibitor of metalloproteinases 2, tkankowy inhibitor metaloproteinazy-2.

Rozdział 3. Wstęp

3.1 Uszkodzenie nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma – MM) stanowi 1% wszystkich nowotworów i jest trzecim co do częstości występowania nowotworem krwi w populacji europejskiej (ok 10-15%) [1]. Dotyczy głównie osób starszych, a około 10% stanowią osoby poniżej 50 roku życia. Wydłużenie przeżycia, starzejące się społeczeństwo oraz lepsza rozpoznawalność szpiczaka, przyczyniły się do jego rosnącej zapadalności i chorobowości [2,3].

Szpiczak mnogi charakteryzuje się wieloogniskową, niekontrolowaną proliferacją monoklonalnych plazmacytów, produkujących monoklonalną immunoglobulinę i/lub łańcuchy lekkie immunoglobuliny (tzw. białko M), co na skutek ich gromadzenia prowadzi do uszkodzeń narządowych. Kryteria rozpoznania to: klonalne plazmocyty w szpiku stanowiące >10% lub guz plazmocytowy, potwierdzony biopsyjnie, kostny lub pozaszpikowy oraz ≥ 1 z objawów określanych mianem SLiM CRAB (Tabela 1). Spełnienie jednego z kryteriów SLiM CRAB wystarcza do kwalifikacji chorego do leczenia [4].

Tabela 1. Symptomy szpiczaka mnogiego – akronim SLiM CRAB.

Objawy hematologiczne	Objawy nefrologiczne	Objawy radiologiczne
S – ang. sixty – 60% klonalnych plazmacytów; Li – ang. light chains – stosunek różnicy łańcuchów klonalnych i nieklonalnych do łańcuchów nieklonalnych powyżej 100:1; A – ang. anemia – niedokrwistość – stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej granicy normy lub poniżej 10 g/dl	C – ang. calcium – stężenie wapnia w surowicy > 0,25 mmol/l lub 1 mg/dl powyżej górnej granicy normy; R – ang. renal insufficiency – niewydolność nerek – stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl lub klirens kreatyniny < 40 ml/min/1,73m ²	M – ang. magnetic resonance – obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków o wymiarze co najmniej 5 mm każdy; B – ang. bones: 1 lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej lub badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej

Okolo połowa chorych na MM manifestuje objawy nerkowe, najczęściej wynikające z nagromadzenia łańcuchów lekkich (20-40%). Szacuje się, że nawet do 10% z tej grupy chorych będzie wymagało leczenia nerkozastępczego. Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi $> 2\text{mg/dl}$ koreluje ze zdecydowanie gorszym rokowaniem (mediana przeżycia wynosi wówczas 6 miesięcy) i szeregiem wielu powikłań narządowych, dodatkowo ogranicza dostępność do procedur leczniczych – chemioterapii i przeszczepienia szpiku [2,5]. Odpowiednio wcześnie postawiona diagnoza i szybkie włączenie celowanego leczenia pozwalają na uzyskanie powrotu funkcji nerek. Dotyczy to nawet 30-50% chorych z MM i ostrym uszkodzeniem nerek (ang. acute kidney injury - AKI), czy przewlekłą chorobą nerek (PChN). Niewydolność nerek jest uznawana za drugą, po zakażeniach, przyczynę zgonu wśród chorych na MM [6,7].

3.2 Najczęstsze manifestacje nerkowe w szpiczaku mnogim

Zajęcie nerek w szpiczaku mnogim najczęściej objawia się wzrostem stężenia kreatyniny (około 50% chorych) z klinicznym obrazem AKI lub PChN oraz białkomoczem (nawet 80% pacjentów), który stanowią wolne łańcuchy lekkie (ang. free light chain – FLC) [8]. Zespół nerczycowy w przebiegu MM może dotyczyć 15-25% pacjentów. Najczęstszą manifestacją jest nefropatia wałeczkowa (ang. myeloma cast nephropathy - MCN), opisywana w 30-50% biopsji nerek wykonanych u pacjentów z MM. Histopatologicznymi rozpoznaniem zwanymi z zajęciem kłębuszków nerkowych przez FLC są: amyloidoza łańcuchów lekkich (ang. immunoglobulin light chain amyloidosis - AL); choroba depozytowa immunoglobulin monoklonalnych (ang. monoclonal immunoglobulin deposition disease - MIDD); rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek ze złogami monoklonalnej immunoglobuliny G; glomerulopatie: włóknikowa, immunotaktoidalna oraz związana z krioglobulinami typu I. Obraz kliniczny związany z zajęciem cewek nerkowych manifestuje się głównie w postaci proksymalnej tubulopatii wywołanej łańcuchami lekkimi z zespołem Fanconiego [8,9]. W każdym typie uszkodzenia nerek przez FLC dochodzi do dysfunkcji cewek nerkowych co jest istotnym punktem we wczesnym wykryciu uszkodzenia nerek.

3.3 Klasyczne markery uszkodzenia nerek

W praktyce klinicznej rutynowo stosowane jest oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi celem oceny stopnia uszkodzenia nerek w przebiegu AKI i PChN. Cystatyna C i NGAL (ang. neutrophil-gelatinase associated lipocalin) są dobrze poznanymi cząsteczkami, jednak nie stanowią idealnych markerów uszkodzenia nerek.

3.3.1 Kreatynina

Standardowo i powszechnie używanym markerem do oceny uszkodzenia nerek (AKI i PChN) jest kreatynina. Jednak ocena filtracji kłębuszkowej (eGFR – ang. estimated glomerular filtration rate) przy jej pomocy nie jest pozbawiona niedoskonałości takich jak:

- wpływ na jej stężenie: wieku, płci, masy ciała, stopnia nawodnienia i sposobu odżywiania chorego;
- opóźniony wzrost jej stężenia w stosunku do aktualnie występujących zmian GFR;
- wahania jej stężenia w surowicy w odpowiedzi na niewielkie zmiany GFR są widoczne dopiero po 50% utracie zdolności funkcjonalnej nerek;
- brak specyficzności w diagnozowaniu uszkodzenia cewek nerkowych;
- wzrost stężenia w przypadku narastającej azotemii we krwi np. w sepsie [10, 11].

3.3.2 Cystatyna C

Cystatyna C, endogenne marker funkcji nerek w rozpoznawaniu dysfunkcji i ocenie progresji niewydolności nerek, to nieglikozylowane białko, inhibitor proteinaz cysteinowych, produkowane przez wszystkie komórki jądrowe. Zaletami cystatyny C są: brak zależności od wieku, płci, rasy, masy ciała czy stanu nawodnienia oraz jej swobodna filtracja kłębuszkowa i niewielki wpływ infekcji czy chorób wątroby na jej stężenie. Mimo że cystatyna C jest dobrym markerem filtracji kłębuszkowej, nie spełnia kryteriów odpowiedniego markera uszkodzenia kanalików nerkowych z uwagi na jej podwyższone stężenie w chorobach wątroby, reumatologicznych czy wpływ leków na jej stężenie [10,12,13].

3.3.3 NGAL

NGAL (ang. neutrophil-gelatinase associated lipocalin) - lipokalina, białko przyłączone kowalencyjnie do żelatynazy ludzkich neutrofilów, wykazuje właściwości czułego, specyficznego wskaźnika predykcyjnego do oceny rozwoju wczesnych zmian w nerce. Choć głównie badania dotyczą zmian stężenia NGAL w przebiegu AKI, coraz więcej prac skupia się na jego roli we wczesnym wykrywaniu zmian przewlekłych i szacowaniu progresji PChN. NGAL akumuluje się w dwóch pulach - łożysku naczyniowym i nerce. Jednak na wzrost jego stężenia mają wpływ także neutrofile i makrofagi oraz spadek GFR prowadzący do nagromadzenia się tego białka w układzie sercowo-naczyniowym. Oznaczenie monomeru NGAL pozwala uniknąć interakcji wynikających z formy dimerycznej NGAL (produkowanej przez neutrofile) z uwagi na jej uwalnianie pod wpływem stresu z nabłonka cewek nerkowych [14,15].

3.4 Nowe markery uszkodzenia nerek

Nowe markery uszkodzenia nerek to próba odnalezienia cząsteczek odzwierciedlających rozpoznanie stanu istotnie zwiększonego ryzyka choroby, rozpoznanie samej choroby oraz przewidywanie i ocenę jej progresji. W przypadku nerek wiąże się to również z próbą oceny miejsca uszkodzenia nerki (kłębuszek, cewka proksymalna, cewka dystalna) co w przyszłości, w postaci panelu markerów, mogłoby stanowić jedną z alternatyw w stosunku do biopsji nerki, szczególnie w przypadku przeciwwskazań do jej wykonania.

3.4.1 IGFBP-7

Białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 7 (ang. insulin-like growth factor-binding protein 7 - IGFBP-7), oznaczane w surowicy krwi i w moczu to czuły, wczesny marker uszkodzenia nerek, głównie badany w aspekcie AKI. IGFBP-7 jest głównie wydzielane przez cewki proksymalne, a jego podwyższone stężenie odzwierciedla odpowiedź na komórkową proliferację po uszkodzeniu cewek. Ostatnio coraz więcej prac skupia się na jego roli w przewlekłych chorobach nerek [16,17].

3.4.2 TIMP-2

Tkankowy inhibitor metaloproteinazy-2 (ang. tissue inhibitor of metalloproteinases 2 - TIMP-2) to glikoproteina, która hamuje i obniża aktywność metaloproteinaz, tym samym działa antyapoptycznie i promuje proliferację, w tym erytropoezę. Podobnie jak IGFBP-7 jego wzrost obserwowany jest w AKI, a nowe badania oceniają jego wysokie stężenia w wielu przewlekłych nefropatiach [16,18].

3.4.3 Transgelina-2 (SM22)

To białko sieciujące aktyne m.in. w fibroblastach i komórkach mięśni gładkich. Jest potencjalnym markerem uszkodzenia nerek i ich włóknienia. Dotychczasowe badania wykazały jej rolę w procesach włóknienia śródmiąższu nerek czy sklerotyzacji kłębuszków nerkowych. Ponadto bierze udział w procesach proliferacji i różnicowania mezenchymalnych komórek macierzystych (ang. mesenchymal stem cells - MSCs) w szpiku kostnym [19,20].

3.5 Nowe markery uszkodzenia nerek w szpiczaku mnogim

Z uwagi na różnorodność form klinicznych i patomorfologicznych zajęcia nerek przez immunoglobulinę monoklonalną i/lub wolne łańcuchy lekkie, poszukiwanie specyficznych wczesnych markerów uszkodzenia nerek może przyspieszyć celowane leczenie w momencie jeszcze prawidłowego lub nieznacznie obniżonego eGFR, oznaczanego na podstawie stężenia kreatyniny [21]. Opracowanie panelu markerów u pacjentów z MM może wpłynąć na wydłużenie ich przeżycia oraz zmniejszenie powikłań – w tym głównie zajęcia nerek, które w tak znaczący sposób oddziałuje na leczenie i przeżycie chorych z MM [22]. Dotychczas większość prac skupiała się na roli nowych markerów w ostrym uszkodzeniu nerek, a w przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim istotne jest poznanie ich zależności w aspekcie przewlekłości procesu.

Rozdział 4. Założenia i cel pracy

4.1. Założenia

Badanie zaprojektowano jako prospektywne, jednoośrodkowe i obserwacyjne. Głównym założeniem pracy była weryfikacja czy markery uszkodzenia nerek, do tej pory badane głównie w aspekcie ich ostrego uszkodzenia, mają znaczenie w przypadku procesu przewlekłego i przede wszystkim czy na podstawie ich oznaczenia możemy przewidzieć obniżenie eGFR w czasie odległym, a zatem ocenić ryzyko PChN w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Etapy prac przebiegały następująco:

1. Przegląd markerów uszkodzenia nerek w szpiczaku mnogim

Praca przeglądowa dotycząca markerów uszkodzenia nerek u pacjentów chorujących na szpiczaka mnogiego była efektem przeglądu literatury naukowej związanej z tematem niniejszej rozprawy. Zestawienie dotychczasowych (kreatynina, cystatyna C) oraz nowych markerów uszkodzenia nerek: NGAL, KIM-1 (ang. kidney injury molecule-1), IGFBP-7 i TIMP-2 jako molekuł wskazujących na uszkodzenie nerek, zwłaszcza w przebiegu szpiczaka mnogiego.

2. Ocena przydatności poszczególnych markerów uszkodzenia nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w aspekcie uszkodzenia nerek i przewlekłości procesu:

- a) **IGFBP-7 i TIMP-2** – oznaczenie stężenia w surowicy krwi i w moczu. Do tej pory IGFBP-7 i TIMP-2 były badane w aspekcie markerów bloku cyklu komórkowego (ang. cell-cycle arrest) i markerów AKI, głównie w oddziałach intensywnej terapii [23]. Sprawdzenie przydatności tych markerów w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim zawarto w następujących celach:
- ocena czy w przypadku chorych z MM stężenie IGFBP-7 i TIMP-2 jest wyższe niż w grupie kontrolnej i czy różni się wśród pacjentów z MM z i bez zajęcia nerek ($eGFR > i < 60\text{ml/min/1,73m}^2$);
 - sprawdzenie zależności wyjściowego stężenia IGFBP-7 i TIMP-2 z obniżeniem eGFR po okresie follow-up oraz czy markery te mogą być uznane za prognostyczne w aspekcie rozwoju PChN;
 - weryfikacja czy markery IGFBP-7 i TIMP-2 mogą być prognostyczne w aspekcie śmiertelności u pacjentów ze szpiczakiem mnogim;

b) monomer NGAL - oznaczenie stężenia w surowicy krwi i moczu. Ten wielokrotnie badany marker w populacji chorych z AKI ostatnio coraz częściej jest oceniany jako predyktor przewlekłego uszkodzenia. Celem pracy była ocena przydatności monomeru NGAL w aspekcie przewlekłego uszkodzenia nerek, jego predykcji przy ocenie eGFR oraz w aspekcie przeżycia pacjentów z MM;

c) transgelina-2 - oznaczana w surowicy krwi. Wiele badań wykazało jej udział w procesach włóknienia śródmiąższu nerek czy sklerotyzacji kłębuszków nerkowych. Z uwagi na zróżnicowany obraz zajęcia nerek w MM wzięto pod uwagę 2 główne cele:

- ocenę stężenia transgeliny-2 u pacjentów z MM i porównanie z wynikami w grupie kontrolnej oraz poszukiwanie ewentualnych różnic w stężeniu transgeliny-2 wśród podgrup pacjentów z MM: z i bez zajęcia nerek ($eGFR > i < 60\text{ml/min/1,73m}^2$);

- analiza zależności wyjściowego stężenia transgeliny-2 z obniżeniem eGFR po okresie follow-up oraz ocena czy marker ten może być predyktorem rozwoju PChN i przeżycia u pacjentów z MM.

3. Ocena poszczególnych markerów uszkodzenia nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w aspekcie zaawansowania choroby nowotworowej:

a) IGFBP-7 i TIMP-2 - TIMP-2 poprzez oddziaływanie na metaloproteinazy wpływa na rozwój nowotworu w 3 aspektach: (1) udziału w tworzeniu guza (tumorigeneza), (2) progresji nowotworu oraz (3) powstawania zmian litycznych w kościach [24,25]. Z kolei białka z rodziny IGFBPs biorą udział w progresji MM i rozwoju oporności na leczenie [26]. Z tego powodu zasadnym wydaje się ocena wpływu tych markerów na rozwój i progresję MM poprzez ocenę zależności ich stężeń ze stadium zaawansowania MM wg klasyfikacji ISS (ang. International Staging System) oraz ze stężeniami markerów MM jak albumina, $\beta 2$ -mikroglobulina, FLCs;

b) monomer NGAL - dotychczasowe prace oceniające rolę NGAL w nowotworach hematologicznych wskazują na jego wpływ na angiogenezę [27], co ma kluczowe znaczenie w przypadku transformacji MGUS (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance) w MM. Ponownie należy ocenić

zależności markera ze stadium zaawansowania choroby oraz stężeniami markerów MM (albumina, β 2-mikroglobulina, FLCs);

c) transgelina-2 - poza podstawową funkcją transgeliny-2, którą jest remodeling cytoszkieletu, pełni ona rolę również w proliferacji i różnicowaniu mezenchymalnych komórek macierzystych w szpiku kostnym, co podkreśla jej potencjalną rolę w progresji nowotworów nie tylko litych, ale i hematologicznych [28,29]. Z tego powodu ważnym wydaje się kolejny cel tej pracy, jakim jest ocena zależności tego markera ze stopniem zaawansowania nowotworu i markerami prognostycznymi MM (FLC, β 2-mikroglobuliną).

4. Ocena wzajemnych korelacji markerów uszkodzenia nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Z uwagi na różnorodność klinicznego obrazu zajęcia nerek w MM ocena cewkowych markerów uszkodzenia nerek osobno, jak i w postaci zestawu panelowego, próbuje zweryfikować ich przydatność i ich wzajemne zależności. Celem tej części pracy jest odpowiedź na pytania: czy wszystkie markery uszkodzenia nerek mogą być stosowane osobno, czy w przypadku niektórych markerów lepszym jest oznaczanie kilku z nich w panelu i wreszcie - czy w przyszłości zastosowanie oznaczania panelu markerów uszkodzenia nerek mogłoby zastąpić wyniki biopsji nerki, szczególnie w przypadku przeciwwskazań do jej wykonania.

4.2 Cel pracy

Celem pracy była ocena przydatności wybranych markerów uszkodzenia nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Szczegółowe cele pracy:

1. Ocena przydatności i zastosowanie nowych markerów uszkodzenia nerek u pacjentów z MM.
2. Analiza zależności pomiędzy wybranymi markerami uszkodzenia nerek jak: IGFBP-7, TIMP-2, NGAL i transgelina-2 a eGFR u pacjentów z MM.
3. Sprawdzenie zależności między wyjściowymi stężeniami wybranych markerów uszkodzenia nerek jak: IGFBP-7, TIMP-2, NGAL i transgelina-2 a obniżeniem eGFR po okresie follow-up.

4. Analiza zależności wybranych markerów uszkodzenia nerek jak: IGFBP-7, TIMP-2, NGAL i transgelina-2 ze stadium zaawansowania MM oraz z markerami MM.
5. Analiza związków wybranych markerów uszkodzenia nerek jak: IGFBP-7, TIMP-2, NGAL i transgelina-2 pomiędzy sobą.

Rozdział 5. Metodyka

Pracę zrealizowano w kilku etapach:

1. Rekrutacja pacjentów podczas ambulatoryjnych wizyt w Poradni Hematologicznej Oddziału Klinicznego Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie zgodnie z kryteriami włączenia (wiek ≥ 18 lat oraz postawiona diagnoza szpiczaka mnogiego lub SMM (ang. smoldering multiple myeloma), spełniająca kryteria International Myeloma Working Group). Z badania wyłączono: chorych z aktywną infekcją; wywiadem w kierunku infekcji HBV, HCV czy HIV; nowotworami innymi niż MM oraz chorych hemodializowanych. Ostatecznie zakwalifikowano grupę 126 pacjentów.
2. Stworzenie bazy danych na podstawie:
 - a) danych podstawowych (wiek, płeć) oraz daty postawienia rozpoznania MM lub SMM; informacji o aktualnym stopniu zaawansowania choroby; zajęciu układu kostnego - na podstawie dostępnych badań obrazowych (RTG kości płaskich) oraz przebytych i aktualnym leczeniu, z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie w postaci podziału: całkowita odpowiedź (CR – ang. complete response), częściowa odpowiedź (PR – ang. partial response), stabilizacja choroby (SD – ang. stable disease) i progresja choroby (PD – ang. progressive disease) zbieranych podczas pierwszej wizyty ambulatoryjnej;
 - b) dostępnej dokumentacji medycznej - historii choroby.
3. Zabezpieczenie podczas pierwszej wizyty ambulatoryjnej, kwalifikującej do badania, 1 próbek krwi o poj. 4,9 ml „na skrzep”, 2 próbek krwi o pojemności 4,9 ml na EDTA oraz 1 próbki moczu. Zgodnie z *Good Laboratory Practice* próbki po pobraniu odwirowano, zamrożono i przechowywano w temperaturze -70°C do czasu wykonania oznaczeń.
4. W okresie follow-up: 27 miesięcy (mediana 21 miesięcy) od rozpoczęcia dokonano ponownie analizy, uwzględniając: wyniki badań laboratoryjnych, zwłaszcza stężenie kreatyniny i eGFR oraz datę, a w przypadku zgonu chorego - przyczynę.

Badanie przeprowadzono według zasad *Good Clinical Practice* i zgodnie z Deklaracją Helsińską. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu

Jagiellońskiego nr 1072.6120.248.2017. Każdy uczestnik został poinformowany o celu badania i podpisał świadomą zgodę na udział w badaniu.

Grupę kontrolną stanowiło 32 zdrowych ochotników (16 kobiet, 16 mężczyzn) w wieku 29-74 lata.

Metodyka badania:

I. Oceniano funkcję nerek na podstawie następujących badań biochemicznych:

- a) standardowo dostępnych oznaczeń: stężenia kreatyniny; gospodarki wapniowo-fosforanowej (wapń, fosfor, parathormon, fosfataza alkaliczna); kwasu moczowego; elektrolitów (sód, potas, magnez); oceny przesączania kłębuszkowego ze wzorów Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formuła oraz Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Cr 2009 formuła, w oparciu o stężenie cystatyny C w surowicy krwi używając wzoru CKD-EPICysC 2012 [30]; białka w moczu ogólnym i erytrocyturii oraz stężeń albuminy i białka całkowitego w surowicy;
- b) badania nowych markerów uszkodzenia nerek metodą immunoenzymatyczną ELISA używając następujących zestawów handlowych:
 1. cystatyna C w surowicy krwi i moczu: Human Cystatin C ELISA- IVD (BioVendor Research and Diagnostic Products, Brno, Czech Republic);
 2. monomer NGAL w surowicy krwi i moczu: Human NGAL monomer-specific ELISA Kit (BioPorto Diagnostics A/S, Hellerup, Denmark);
 3. periostin w surowicy krwi: Periostin Enzyme Immunoassay Kit (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Wien, Austria);
 4. transgelina-2 w surowicy krwi: Human TAGLN (Transgelin) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co, Wuhan, China);
 5. IGFBP-7 w surowicy krwi i moczu: IBP-7 ELISA Kit (EIAab Science Inc, Wuhan, China);
 6. TIMP-2 w surowicy krwi i moczu: Human Metalloproteinase inhibitor 2 ELISA Kit (EIAab Science Inc, Wuhan, China);
 7. RBP w surowicy krwi: Human RBP/RBP4 (Retinol – binding protein) ELISA Kit (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany).

II. Ocena aktywności szpiczaka mnogiego na podstawie oznaczeń:

1. wolnych łańcuchów lekkich kappa i lambda w moczu oraz łańcuchów lekkich w surowicy krwi;
2. obecności białka monoklonalnego w surowicy i moczu;
3. stężenia wapnia w surowicy krwi;
4. dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi;
5. β 2-mikroglobuliny w surowicy krwi.

III. Markery zajęcia narządów w szpiczaku mnogim:

1. interleukina 6 (IL-6) za pomocą: Quantikine ELISA Human IL-6 Immunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA);
2. FGF-23 w surowicy krwi: FGF-23 Enzyme Immunoassay Kit (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Wien, Austria);
3. α -Klotho w surowicy krwi: Human soluble α -Klotho Assay kit IBL (IBL International, GMBH, Hamburg, Germany);
4. Hecpcydyna-25 w surowicy krwi: Hecpcidin 25 human Cet. No. S-1337 kit (Peninsula Laboratories International, Inc., San Carlos, CA, USA).

IV. Ponadto oznaczenia:

1. aktywności stanu zapalnego na podstawie stężenia: leukocytozy (WBC) z rozmazem krwi, CRP, interleukiny 6 (IL-6) za pomocą: Quantikine ELISA Human IL-6 Immunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA);
2. parametrów: wątrobowych - aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginowa (ASP), bilirubina całkowita;
3. glukozy i NT-proBNP za pomocą: Enzyme-linked Immunosorbent Assay ELISA Kit For NT-ProBNP Human (Cloud-Clone Corporation, Huston, TX, USA).

Podstawowe badania laboratoryjne (stężenie kreatyniny, elektrolitów, gospodarki wapniowo-fosforanowej, moczu ogólnego, oceniające aktywność szpiczaka mnogiego, stanu zapalnego oraz parametry wątrobowe) wykonywane były w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie przy użyciu rutynowych metod stosowanych w laboratorium szpitalnym.

Oznaczenia markerów uszkodzenia nerek: cystatyny C, NGAL, transgeliny-2, IGFBP-7, TIMP-2, RBP, periostiny, FGF-23, α -Klotho oraz oznaczenia hepcydyny-25, IL-6 i NT-proBNP wykonano w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku w ramach dofinansowania RPOWP 2007-2013, Priority I, Axis 1.1, nr kontraktu UDA-RPPD.01.01.00-20-001/15-00 z dnia 26.06.2015 roku.

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu komputerowego Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Dane przedstawiono w postaci liczby pacjentów i procentowego rozkład danych. Do porównania grup użyto testu chi-kwadrat. Rozkład danych ilościowych badano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Dane o rozkładzie normalnym zostały przedstawione jako średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe, a dane o rozkładzie skośnym jako mediana i rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartil range - IQR). Zmienne, o rozkładzie innym niż normalny, zostały poddane transformacji logarymicznej, aby uzyskać rozkład normalny. Porównanie zmiennych, po wykonaniu follow-up, wykonano przy pomocy testu t-Studenta, jednoczynnikowej analizie wariancji (ANOVA), testu Manna-Whitneya oraz testu Kruskal-Wallisa, w zależności od liczby grup i rozkładu zmiennych. Powiązania pomiędzy zmiennymi badanymi markerów oceniano za pomocą współczynnika korelacji Pearsona lub Spearmana, w zależności od założeń. Analiza wieloczynnikowa, przy pomocy regresji mieszanej, była użyta do oceny zależności między markerami uszkodzenia nerek a $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Do oceny związku nowych markerów uszkodzenia nerek z całkowitym przeżyciem użyto modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Do oceny zależności między nowymi markerami uszkodzenia nerek a niewydolnością nerek po okresie follow-up użyto modelu regresji logistycznej. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Rozdział 6. Limitacje


Głównymi limitacjami są liczebność i heterogeniczność badanej grupy chorych pacjentów z MM (pełnoobjawowy MM, SMM, chorzy z MGUS, a wśród pacjentów z objawowym MM chorzy w różnych stadiach zaawansowania MM wg ISS). Dzięki analizie statystycznej uwzględniającej wyżej wymienione ograniczenia, korelacje badanych markerów są niezależne od powyższych czynników. Także zasadnym wydaje się być kontynuacja badań prospektywnych i ocena przydatności biomarkerów uszkodzenia nerek wśród pacjentów z MM na różnych etapach choroby i różnych stadiach leczenia, co może przyczynić się do opracowania paneli markerów nerkowych, mogących dostarczyć informacje aktualnie dostępne tylko na podstawie biopsji nerki, a także wpłynąć na odpowiednio wczesne rozpoznanie zajęcia nerek w przebiegu MM i wdrożenie leczenia celowanego i zapobiegającego rozwojowi PChN.

Rozdział 7. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

7.1 New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies.

Review

New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies

Karolina Woziwodzka ¹, David H. Vesole ², Jolanta Małyszko ³, Krzysztof Batko ¹,
Artur Jurczyszyn ⁴, Ewa Koc-Żórawska ⁵, Marcin Krzanowski ¹, Jacek Małyszko
⁶, Marcin Żórawski ⁷, Anna Waszczuk-Gajda ⁸, Marek Kuźniewski ¹ and
Katarzyna Krzanowska ^{1,*} 

¹ Department of Nephrology, Jagiellonian University Medical College, 31-008 Cracow, Poland; woziwodzka.karolina@gmail.com (K.W.); batko.krzysztof@gmail.com (K.B.); mkrzanowski@op.pl (M.K.); marek.kuzniewski@uj.edu.pl (M.K.)

² John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ 07601, USA; david.vesole@hackensackmeridian.org

³ Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Warsaw Medical University, 02-091 Warszawa, Poland; jolmal@poczta.onet.pl

⁴ Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, 31-008 Cracow, Poland; mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

⁵ Second Department of Nephrology and Hypertension with Dialysis Unit, Medical University of Białystok, 15-276 Białystok, Poland; ewakoczorawska@wp.pl

⁶ Department of Nephrology, Medical University, 15-089 Białystok, Poland; jacek.malyszko@umb.edu.pl

⁷ Department of Clinical Medicine, Medical University of Białystok, 15-254 Białystok, Poland; mzorawski@wp.pl

⁸ Department of Hematology, Oncology and Internal Diseases, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; annawaszczukgajda@gmail.com

* Correspondence: kasiajanda@op.pl; Tel.: +48-124-002-862; Fax: +48-124-002-850

Received: 3 May 2020; Accepted: 23 May 2020; Published: 31 May 2020



Abstract: Multiple myeloma (MM) is a common plasma cell malignancy, which is responsible for significant mortality, often related to severe renal impairment (RI). Kidney injury can limit therapeutic choices and may often translate into poor outcomes, but it remains potentially reversible in a proportion of patients. The most accessible, conventional markers of RI are subject to several shortfalls, among which are the delayed onset following kidney insult, multiple interfering factors, and lesser sensitivity to mild changes in glomerular filtration. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C have accumulated large interest in MM-RI due to being very sensitive markers of renal injury, as well as indicators of tubular-glomerular axis impairment. Of interest, recent data suggest that prediction of acute kidney injury may be aided by urinary tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7), which both act to induce G1 cell cycle arrest, reflective of a state of pre-injury, and thus may be superior to other measures of kidney insult (NGAL, kidney injury molecule ((KIM-1)). Moreover, TIMP-2 seems to be a biomarker dedicated to distal tubular cells, whereas insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) secretion has been found in proximal tubule cells. IGFBP7 can also identify a subsection of the normal proximal nephron, even, maybe the one that is responding to insult. They may be adopted into a conceptual screening panel for MM-RI. Unfortunately, no biomarker is ideal (influence of non-renal, biologic factors), and novel measures are limited by economic constraints, availability, lack of standardization. With the emergence of more advanced diagnostic and prognostic MM models, markers reflective of disease processes (including RI) are of high interest. Candidate molecules also include peptidome markers.

Keywords: biomarkers; kidney injure; monoclonal gammopathies; multiple myeloma

1. Multiple Myeloma and Renal Impairment—An Overview

In the United States, it has been estimated that multiple myeloma (MM), a plasma cell malignancy, will account for nearly 13,000 deaths in 2019, while over 32,000 new cases will be diagnosed [1]. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a common, asymptomatic condition, which may often precede MM, and is found in about 3% of individuals at or over the age of 50 [2]. MM is characterized by a plasma cell clone, which releases non-functional monoclonal proteins (e.g., immunoglobulins, or parts thereof), which can be found in the serum and/or urine in the majority of cases. The most commonly detected immunoglobulin (Ig) is IgG with its subtypes (52%) and IgA (21%), whereas light chain secretion is found in 16% of patients [3].

There is an ongoing search for more reliable biomarkers of end-organ involvement in MM [4]. Renal impairment (RI) is one of the cardinal features of MM. Nearly half of newly-diagnosed MM patients may have some degree of RI at diagnosis, though it should be kept in mind that large variability is prevalent across studies, which likely depends on the chosen RI measure and criterion [3]. In a study of newly diagnosed MM patients, 31% of 1353 cases were observed with elevated serum creatinine, while severe renal impairment was present in 16% [5]. When estimating creatinine clearance, 49% of patients were determined to have a degree of renal failure at diagnosis. Definitions of RI are subject to several shortfalls, e.g., individual cohort characteristics and use of equations extrapolated from chronic kidney disease (CKD), which may not always yield equivalent results in MM [6].

Monoclonal Ig-related kidney disease occurs in three main forms; the most common cast nephropathy (i.e., myeloma kidney), monoclonal Ig deposition disease (MIDD), and amyloid light-chain (AL) amyloidosis. Table 1 provides an outlook on the most common renal disorders associated with MM, with regard to the underlying mechanism and clinical presentation (based on [7–10]). In an analysis of 77 autopsies of patients dying from plasma cell malignancy complications, heterogeneity of kidney pathology was observed, with cast nephropathy as the main lesion [11]. IgM clone-related kidney complications are considered to be rare, though interestingly, a variety of kidney features is observed without association with the underlying type of hematologic disorder [12]. Renal manifestations secondary to monoclonal gammopathy or immune cell dysfunction, which do not fulfill MM criteria, should be promptly diagnosed with kidney biopsy (monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)) and treated to control the offending clone [13]. Comprehensive reviews on MM Ig-related kidney pathology are available elsewhere [7,10].

Table 1. An overview of the most common renal disorders in MM.

Renal Disease	Histopathologic Features	Clinical Features	Characteristics	Potential Exacerbating/Instigating Factors
Cast nephropathy	Eosinophilic, PAS (-) casts in tubules with the fractured appearance Reactive inflammatory infiltrate (giant cells)	AKI Proteinuria Low albuminuria CKD	The most common lesion in MM-related RI Light-chain only myeloma may be often associated with severe RI Other renal lesions may coexist	

Table 1. Cont.

Renal Disease	Histopathologic Features	Clinical Features	Characteristics	Potential Exacerbating/Instigating Factors
Amyloidosis	Protein misfolding, fibril accumulation and deposits may occur in various kidney compartments (mainly glomerular) Monotypic IF staining Eosinophilic deposits with pale PAS and silver staining (+) Congo red stain, but normal tubular basement membrane thickness	Proteinuria Nephrotic Syndrome CKD	AL is the most common systemic amyloidosis (often λ -type) Other organs involvement may determine diagnostic (biopsy) and prognostic measures (cardiac) A proportion of patients with vascular-limited deposits (may present with lesser grade proteinuria) Often MGRS (low hematologic burden)	High tumor burden (>10 g/d light chain) Processing of excess paraprotein in proximal tubules may induce an inflammatory and fibrotic response Volume depletion sepsis Nephrotoxic agents (medications and contrast) Hypercalcemia Tumor lysis syndrome Rhabdomyolysis
MIDD	Nodular sclerosing Monotypic IF deposits in mesangium and along glomerular or tubular basement membranes (thickening) Powdery, electron-dense deposits	Proteinuria Hypertension CKD	Most often LCDD subtype (often κ) Other organs involvement possible (e.g., heart and liver) Often MGRS (low burden clonal production of paraprotein) Nodular sclerosing may be similar to diabetic nephropathy and AL amyloidosis patterns	

Abbreviations: acute kidney injury (AKI), immunoglobulin light chain amyloidosis (AL amyloidosis), chronic kidney disease (CKD), immunofluorescence (IF), light chain deposition disease (LCDD), periodic acid-Schiff (PAS), monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS), multiple myeloma (MM), renal impairment (RI), monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD).

The pathogenesis of renal injury in MM is multi-factorial, which reflects the heterogeneity of the primary disease, with variable composition and properties of monoclonal paraproteins (a simplified overview, see Table 2) [8]. Several kidney features may predispose this particular organ to be affected by circulating paraproteins—an abundance of renal capillaries with large blood flow, the concentration of filtered solutes, and the presence of a variety of exogenous and endogenous substances [14]. Tumor burden is another important factor. Excess free light chain (FLC) filtration and overburdening of proximal resorptive capacity, with subsequent uromodulin interactions in distal tubules, may precipitate cast formation, inducing tubulointerstitial damage and fibrogenesis [8]. Monoclonal proteins can also deposit along tubular or basement membranes, leading to particular histologic patterns [8]. The proportion of patients with RI is variable in the MM spectrum when categorized according to the M component [5]. Interestingly, not all patients with high levels of FLCs present with RI [15]. Physicochemical properties of the secreted paraprotein may determine pathological features, for which a variety of Ig-dependent and independent mechanisms have been described (see Figure 1) [8,14]. However, it has to be emphasized that FLC levels >800 mg/L are good predictors of severe RI, regardless of the paraprotein type [16]. Tools to recognize the degree of nephrotoxicity for particular monoclonal paraproteins are still lacking; therefore, very early identification of renal insult

is crucial. It has been shown that renal failure is reversible for a substantial proportion of MM patients, while reversal may benefit long-term survival [17].

Table 2. Overview of the potential mechanisms responsible for developing renal disorders in MM.

Potential Kidney Disease Triggers	General Effects	Clinical Features
Paraprotein with particular physicochemical properties (structure, solubility, charge, propensity for aggregation, protein interactions)	Potential nephrotoxicity directly or indirectly leading to glomerular, tubular, interstitial, and vascular lesions	Variable (immune dysregulation, host influences (e.g., tubular fluid characteristics, ion concentrations), or pathogenic interactions (e.g., disruption of the mesangial matrix) may result in different nephropathological presentations)
Paraprotein characteristics	Main mechanism	
Large molecular weight Ig or paraprotein	Limited ability to cross glomerular barriers leads to aggregation and deposition of Ig, which may induce local inflammation	Glomerulopathies
Low molecular weight Ig or paraprotein (e.g., light chains)	Filtration across glomerular barrier and interactions with proteins and tubular cells	Cast nephropathy or LCPT

Abbreviations: Ig, immunoglobulin; LCPT, Light chain proximal tubulopathy.

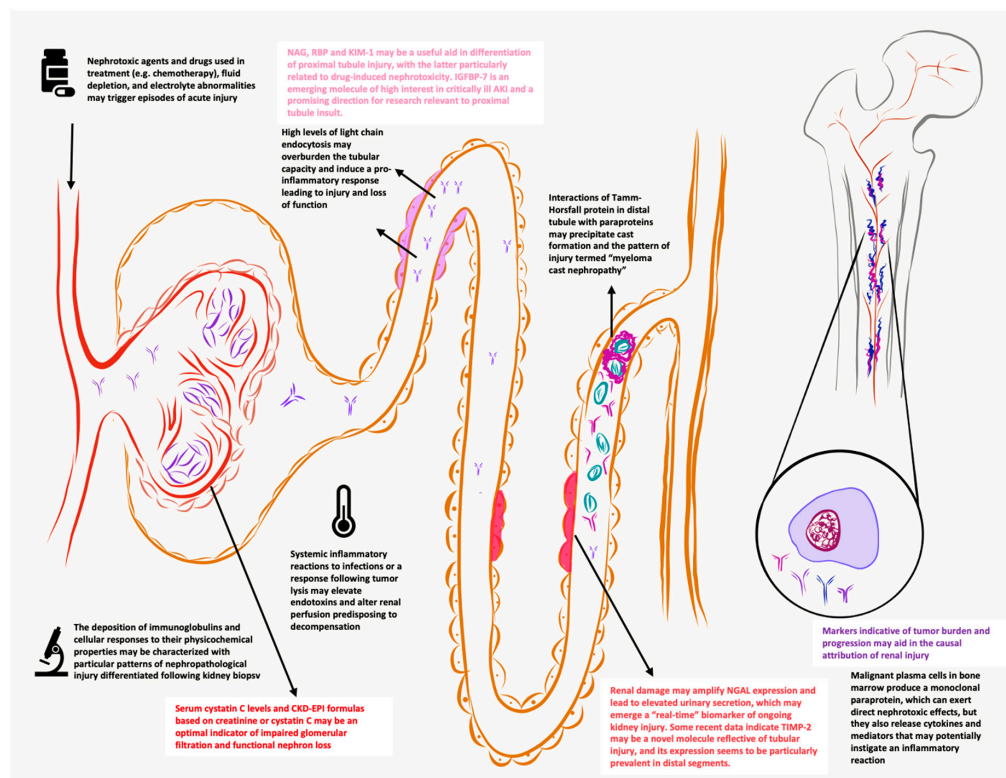


Figure 1. Proposed graphical representation of the nephron and malignant plasma cells in the bone marrow. Important mechanisms in the development of myeloma-related renal injury (monoclonal immunoglobulin dependent and independent) are discussed on sepia-colored panels, while novel renal biomarkers are identified in the proximity of the probable location of renal insult.

Severe renal failure, in particular, dialysis-dependency, remains a deleterious organ complication with an increased risk of early death and a poor prognosis [18,19]. A timely diagnosis is necessary to

prevent poor outcomes. It should be noted that effectively reducing tumor burden and preventing the production of the offending paraprotein is the underlying principle for a durable response. Improving the clearance of FLCs will only be effective if clonal production is reduced, though a direct relationship between FLCs and RI severity has recently been underscored [16]. Retrospective studies have previously suggested that in addition to novel chemotherapeutic agents, high-cut-off hemodialysis (HCO) may lead to renal recovery and improved survival in dialysis-dependent acute renal failure [20]. Subsequently, the importance of early FLC reduction was shown to be associated with renal recovery (60% reduction of FLCs at 3 weeks led to a renal recovery in 80% of cases) and supported by larger series [21,22]. Case-control studies have also indicated the benefit of HCO over conventional hemodialysis (HD) [23]. However, randomized controlled trials (namely, NCT01208818 (MYRE) and NCT007005321 (EuLITE)) have raised some controversies with a significant reduction in FLC levels, but no significant difference in the primary endpoints (dialysis independence at 3 months), though further analyses suggested improvements at later time points, while the study itself may have been underpowered [24,25].

Reversal of renal injury is particularly significant since the presence of kidney disease limits therapeutic options and makes stem cell transplant more challenging [26]. The number of patients with MM-related end-stage chronic kidney disease on renal replacement therapy (RRT) has increased during the last twenty years, particularly with more treatments becoming available and patients living longer [27]. Indeed, data suggest that novel therapies (proteasome inhibitors, immunomodulatory agents, monoclonal antibodies) improve RI and survival [28]. Bortezomib-based regimens, particularly triplet combinations, maybe favorable in achieving a renal response, dialysis independence, and improving survival [29,30]. Recently, the French national registry on RRT in end-stage renal disease (without RRT for AKI (acute kidney injury)) was analyzed between 2002 and 2011 to determine the trend and survival of patients with monoclonal gammopathies on chronic dialysis. Although prognosis still remains poor, improvement in survival was noticed after 2006, which might be attributed to renal recovery following the changes in the treatment armamentarium (e.g., bortezomib) [31]. It was noted that kidney transplantation still remains a rare therapeutic measure in myeloma cast nephropathy, as well as light-chain deposition disease, particularly with the risks of recurrence, Ig-mediated graft dysfunction, and infection counterbalancing the potential benefits. However, with the advent of risk-adapted therapy, prognostic models integrating cytogenetic and clinical features of disease may identify patients with an “optimal” phenotype for transplantation. It has been proposed that the selection of “low risk” patients (absence of adverse indices of disease) might change the outlook on a kidney transplant in MM and shift the dismal implications of end-stage renal disease [32].

2. Predictive and Prognostic Tools in Myeloma-Related Kidney Disease

Personalized medicine is a new and emerging field that will hopefully become a standard of care. The concept relies on our understanding of pathophysiology, alongside the ability to measure various aspects of organ/system function in order to tailor management to the individual. Risk stratification algorithms are currently being developed for clinical scenarios (not only at diagnosis but also the initiation of second-line treatment) and involve indices of the individual and disease, e.g., aggressive character and frailty [33]. Conceptual models for the relationships between disease driving processes, patient characteristics, and key outcomes have been constructed by expert panels and aided by real-world evidence, providing a framework for future research [34]. Recently, a foundational model has been constructed for processes involved in myeloma-related renal impairment (focusing on proximal tubule injury by FLCs inducing an inflammatory response) [35]. Relevant biomarkers for kidney injury and myeloma burden are needed for the conceptualization and development of a more complete model [35]. There is a lot of promise in kidney function models, which would account for disease-defining processes. Early identification of subclinical renal damage (by conventional measures), prediction of renal response, or identifying MGUS at risk of MGRS are future avenues of research

that could shape best practice. In the case of novel kidney injury indicators, two overlapping entities have to be considered: (1) acute kidney injury, for which early identification is crucial, and (2) CKD, in which there is a necessity for frequent, reliable assays.

Serum creatinine (SCr) remains a staple of practice, though its interpretation requires awareness of potential confounding factors, which remains a general principle to be kept in mind for all biomarkers. Several shortfalls have been outlined in the literature: (1) elevation in prerenal azotemia with no tubular insult, (2) production rate dependent on individual and clinical characteristics, i.e., age, gender, muscle mass, and medication use, (3) late rise in up to 72 h following injury, (4) large “renal reserve” [36,37]. In several conditions (e.g., sepsis, liver disease, muscle wasting), SCr may not reflect the actual fall in glomerular filtration [38]. Knudsen et al. evaluated data from over 1200 MM patients and showed that renal impairment was identified by creatinine clearance in 49% of patients, as compared to abnormal serum values in 31%, which indicated a more favorable discriminatory value of the urine assay [5]. Within the last few years, several candidate markers have emerged in nephrology, which appear to be valuable for study and validation in MM-related kidney disease. The actual fall in glomerular filtration may not be evident initially in routine tests, while more reliable assessments are significant for dose adjustments and decisions to initiate treatment, which is where markers sensitive for early injury may prove particularly useful.

3. Markers of Myeloma Burden of Renal Significance

From an empirical standpoint, constructing a model reflective of MM-related kidney disease should account for tumor burden and the dynamic of processes involved in direct kidney damage. FLCs are a valuable and well-established tool. It should be kept in mind that in renal failure, the FLC ratio may be elevated above the usual norm (0.26–1.65), and the diagnostic range should be extended [39–41]. Among the 1027 newly diagnosed MM patients reviewed by Kyle et al., increased SCr of more than 2 mg/dL was found only in 19% of examined cases, whereas abnormal beta2-microglobulin level (β 2M) was detected in 75%, alongside light chains in urine among 78% [3]. Elevated markers reflecting tumor burden, such as β 2M, should be considered in the context of both clinical phenotype and kidney involvement. β 2M is an 11.8 kDa molecule, which has been studied as part of the neonatal Fc receptor (FcRn)– β 2M axis exerting regulatory effects on albumin, iron availability, and IgG, which may play a role in immune-mediated renal disease. It has been observed that β 2M may reflect glomerular and tubular disorders, with performance similar to Cr-based formulas for renal function. Urinary and plasma assay has also been outlined as advantageous in being reliable and cost-effective [42]. However, coexisting morbidity with high cell turnover may limit the use of this marker in screening, particularly in an elderly population.

These inherent problems with existing biomarkers are the rationale behind novel investigations of new markers of RI. An ideal biomarker should be readily assessable, inexpensive, universally available and would aid in differentiating the cause of renal failure, show the etiology and site of damage (e.g., proximal or distal tubule, glomeruli), predict the severity of the injury, need for RRT, and allow monitoring of the effects of treatment. Infrequent use of the currently available biomarkers is the result of expensive and complicated methods of their measurement and lack of universally accepted and validated standards. In the next few paragraphs, we have described the most promising biomarkers in RI related to MM and their utility. Characteristics of prominent, well-investigated biomarkers are shown in Table 3.

Table 3. Prominent or acclaimed biomarkers of renal impairment.

Biomarker	Sample	Comment	Time of Occurrence	Reference
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)	urine, plasma	<ol style="list-style-type: none"> Initially identified bound to gelatinase in specific granules of the neutrophils but also may be induced in epithelial cells in the setting of inflammation or malignancy Expression upregulated in kidney proximal tubule cells and urine following ischemic renal injury An early indicator of AKI 	Peak performance of urinary NGAL 3–12 h after renal injury	Vaidya et al. & Au et al. [43,44]
Kidney injury molecule-1 (KIM-1)	urine	<ol style="list-style-type: none"> Type-1 cell membrane glycoprotein upregulated in dedifferentiated proximal tubule epithelial cells Elevated urinary levels are highly sensitive and specific for AKI after ischemia or nephrotoxins 	Peak up to 24 h after injury, usually 3–6 h	Bonventre & Moledina et al. [45,46]
Cystatin C	urine, plasma	<ol style="list-style-type: none"> Important extracellular inhibitor of cysteine proteases Filtered by the glomerulus and reabsorbed by proximal tubule cells Elevated urinary levels reflect proximal tubular dysfunction; high levels may predict poorer outcome 	The 24-h point after AKI might be a preferable selection	Vaidya et al. [43] & Yong et al. [47]
N-acetyl-β-glucosaminidase (NAG)	urine	<ol style="list-style-type: none"> Proximal tubule lysosomal enzyme More stable than other urinary enzymes Endogenous urea may inhibit the activity 	Peak 12 h–4 days after kidney injury	Vaidya et al. [43]
Retinol-binding protein (RBP)	urine	<ol style="list-style-type: none"> Synthesized by the liver, involved in vitamin A transport Filtered by the glomerulus and reabsorbed by proximal tubule cells An early marker of tubular dysfunction 		Vayda et al. [43]

Abbreviations: AKI, acute kidney disease; KIM-1, kidney injury molecule-1; NAG, N-acetyl-β-glucosaminidase; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; RBP, retinol-binding protein.

4. Tubular-Glomerular Axis Impairment

4.1. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin—A Promise for Real-Time Monitoring of Tubular Injury?

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a small glycoprotein, existing in several molecular forms and expressed in various tissues, for which the assay in urine is of particular interest in suspicion of acute injury, as it is filtered and proximally reabsorbed, while its production occurs local to injured tubular cells [48,49]. However, it may also be released by activated neutrophils, potentially limiting utility in several instances of critical care (inflammation and sepsis), with comprehensive reports of heterogeneous performance in predicting RRT [48]. There are several characteristic properties of NGAL: (1) detection within a few hours, (2) short half-life, (3) fast renal elimination from circulation, and (4) sensitivity in acute and chronic settings [50]. Lately, an appraisal of evidence on NGAL dysregulation in cancer has described the concept of NGAL overexpression resulting from hypoxic and inflammatory stimuli (potentially via active nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways) originating from the tumor microenvironment. Interestingly, the activation of these pathways plays a significant role in both

myeloma pathogenesis and related kidney lesions (induced by excess FLC processing) [8,51]. Indeed, in MM patients, serum/plasma NGAL levels share a relationship with M protein levels, international staging system (ISS) stage, and disease status, indicating utility as a bimodal marker of tumor burden and renal injury [50,52,53]. NGAL has been examined as a clinical marker in several clonal disorders (particularly in chronic myeloid leukemia (CML), with a purported link with tyrosine kinase breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL)), though its predictive and prognostic value is still uncertain [54]. In 46 patients with MGUS compared with age and sex-matched controls, urine but not serum NGAL was considered a sensitive kidney injury marker [49]. In contrast, serum NGAL was shown to be elevated in all stages of the myeloma spectrum (MGUS, smoldering MM (SMM), and MM), whereas serum cystatin C was increased in symptomatic MM patients [50]. Malyszko et al. previously described the relationship of NGAL in serum, urine, and ultrafiltrate with the modality of RRT, renal function, and indices of inflammation [55].

Papassotiriou et al. observed that serum NGAL levels correlated significantly with cystatin C, which indicated an impairment of the tubular-glomerular axis, which was further supported by the associations with estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to modification of diet in renal disease (MDRD) formula, and even more strongly with cystatin C-based equations. Following the forest fire theory (NGAL production by inflamed tubular cells rather than impaired clearance), it has been suggested that a combination of NGAL and cystatin C would reflect both active renal insult (serum NGAL) and functional nephron loss (serum cystatin C). Potential confounding by myeloma-derived inflammation has not been supported by correlations with indices of inflammation (interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP)), though circulating markers may not reflect local tissue levels [50,56].

Du et al. [53] examined a panel of renal biomarkers in MM patients with CKD, MM with normal kidney function, and healthy volunteers, observing elevated NGAL levels in both serum and urine in the “MM-renal group”, as compared to the remaining two. The positive predictive value of serum NGAL for MM with renal damage was marginally higher (86% vs. 72%) than the urine form, which might be preferable in discriminating this unique group of patients. However, as an indicator of kidney injury, urinary NGAL was more sensitive than its serum assay and was significantly associated with eGFR.

Chae et al. examined 199 samples from an equal number of MM patients (majority during follow-up visits) representing a heterogeneous group (~40% complete response, 30% progressive disease). Several predictors (eGFR, M protein, and cystatin C) were identified for NGAL, which itself correlated with CKD according to kidney disease improving global outcomes (KDIGO) in MM patients and markers of myeloma burden [52]. Serum assay may be potentially more versatile if the urine assay requires 24-h urine collection for reliability.

4.2. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) is a urinary molecule utilized for detecting drug-related proximal tubule damage. Its potential in the early identification of developing AKI, as well as the risk of progression once the injury has already occurred, has justified large clinical interest. Dimopoulos et al. reported the only data currently available on its application in the setting of myeloma, concluding very low utility due to differential pathogenesis of renal dysfunction (as opposed to drug-induced nephrotoxicity) [57,58].

4.3. Cystatin C

Cystatin C (Cys-C) is a positively charged, low molecular weight protein (13 kDa), which acts as a cysteine protease inhibitor, and is released from all nucleated cells, with its production rate relatively stable (this changes at 50–60 years of age). Due to its free glomerular filtration and near-complete tubular catabolism (combined with a lack of secretion), urinary presence may indicate a tubular injury. Physiologically, specimens for its measurement include serum and plasma, with its concentration proportional to that of glomerular filtration due to constant release. It has also been attributed with

several important advantages: (1) sensitivity to small GFR change, whereas creatinine might still remain within the reference range, (2) lack of circadian alterations, which allow for single urine specimen assay, (3) short half-life and extracellular distribution, which rapidly elevate serum concentrations, (4) stability in some inflammatory and metabolic conditions, (5) less variability due to several individual characteristics (age, sex, race, muscle mass) [37,59–61]. On the other hand, Cys-C production may be altered under certain conditions of increased metabolic rate (potentially through increased cell turnover), e.g., malignancy, thyroid dysfunction, and steroid use [62]. Recent meta-analyses have shown that cystatin C can be favorable alone or combined with creatinine to predict mortality risk and end-stage renal disease (ESRD) in various populations [63].

Early studies in MM have suggested that although Cys-C is more sensitive in identifying moderate GFR changes than SCr, the use of conventional eGFR equations may be preferable due to a lack of superiority and expensive assay. Subsequent studies have shown that Cys-C-based chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations are able to discriminate more MM patients (≤ 70 years of age) with stage 3–5 RI than SCr-based formulas (both MDRD and SCr-CKD-EPI). Moreover, the use of Cys-C CKD-EPI has been shown to reclassify nearly 30% of patients to a higher CKD stage (from MDRD). Finally, in the multivariate analysis of survival, Cys-C (but not SCr)-based equations for eGFR have been shown to be an independent predictor of survival, potentially due to the relationship with myeloma biology [62]. There is now an array of evidence that suggests Cys-C is a very sensitive marker of RI in MM [50,62,64]. Terpos et al. previously studied 157 newly diagnosed MM patients (pre and post bortezomib) compared with 52 healthy controls. Cys-C showed a significant relationship with the ISS stage, advanced bone disease, and independent prediction of survival, which was also supported in the construction of a prognostic model [65]. In another cohort of 68 patients after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation, a gradual rise in Cys-C accordingly to tumor stage, as well as a relationship with poor prognosis, was observed [64]. At diagnosis, 35% of patients presented with elevated Cys-C, as compared to 16% for SCr. Close associations between Cys-C, SCr, and $\beta 2M$ have also been reported [65–67]. Gene expression profiling in microarray studies of MM has demonstrated that Cys-C is among the most highly upregulated genes [68]. This may indicate Cys-C shares a unique relationship with tumor burden and renal function.

4.4. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-2 (TIMP-2) and IGFBP-7

In patients enrolled in a randomized clinical trial, several cytokines and angiogenic factors (angiopoietin-2 (Ang-2), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), hepatocyte growth factor (HGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor-beta (PDGF- β), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2)) were analyzed for a relationship with outcomes and response measures. Levels of all markers were markedly different from controls, while in the majority of patients, serum and bone marrow plasma levels were similar. This has often been considered a limitation of peripheral markers not reflecting the disease microenvironment and may be a promising finding, particularly due to the association of several of these molecules with therapeutic response [69]. Identification of disease subsets with a profile of peripheral cytokines and angiogenic molecules also poses the potential to differentiate patients who could benefit from additional target therapy or provide indices of refractory disease. Bone marrow mesenchymal stem cells may be a source of potential markers, with intrinsic overproduction of metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs), potentially reflective of tumor burden and invasiveness [70]. Preliminary studies of bone remodeling markers identified TIMP-1 to be associated with bone lesions, advanced disease and poor survival [71].

Of interest, recent data suggest that prediction of acute kidney injury may be aided by urinary TIMP-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7), which both act to induce G1 cell cycle arrest, reflective of a state of pre-injury, and thus may be superior to other measures of kidney insult (NGAL, KIM-1) [72]. Moreover, TIMP-2 seems to be a biomarker dedicated to distal tubular cells, whereas IGFBP-7 secretion has been found in proximal tubule cells. IGFBP7 can also identify a

subsection of the normal proximal nephron, even, maybe the one that is responding to insult [73,74]. Yet, more studies should prove the role of TIMP-2 and IGFBP-7 as tubular injury molecules with differentiation to particular parts of tubes and because of their participation in the development of MM as biomarkers of tubules in MM.

4.5. *N-Acetyl- β -Glucosaminidase (NAG) and Retinol-Binding Protein (RBP)*

Among other biomarkers, retinol-binding protein (RBP) and lower N-acetyl- β -D-amino-glucosaminidase (NAG) have been considered useful in a subset of patients with MM and renal impairment presenting without conventional abnormalities, though these markers were not correlated with disease severity [74]. In a study of 278 patients with MM, low molecular weight urinary proteins were examined with higher urinary RBP and lower NAG in the glomerular damage group (as compared to tubular damage). A relationship with tubulointerstitial lesions was significant for urinary RBP, which was observed as a more favorable measure of renal insult, with higher specificity over NAG [75]. RBP has previously been identified as an independent risk factor for renal survival in biopsy-proven light chain deposition disease [76].

5. Novel Research Fields in the Search for Myeloma Markers

5.1. *Prediction-Models and Artificial Intelligence*

A shift in the research approach from a singular index biomarker to a panel best reflective of the complex interactions (linked to key outcomes) may aid in the search for novel markers. Utilizing gene arrays to identify a “molecular fingerprint” and proteomics to focus on specific, high-interest proteins is promising [77]. Studies have also examined metabolomic biomarkers, with the use of nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry tools [78–80]. The abnormal microenvironment in bone marrow is an ongoing focus of research into MM pathophysiology, implicated in both tumor initiation, progression, and refractory disease. Interactions between malignant plasma cells and the stroma include a variety of cytokines, chemokines, and growth and survival factors that may shape and explain, at least in part, the heterogeneity of the disease. Differentiating high-risk MGUS (for SMM/MM transformation), as well as a MM with a certain preference for organ involvement, may allow for initiating preventive measures and greater scrutiny in a specific group of patients.

As we are entering the era of “big data”, risk prediction models based on tools of artificial intelligence (machine learning) accrue more data as a sensitive tool, e.g., AKI prediction, which may provide valuable tools in the investigation of onco-nephrological entities [81]. Wang et al. investigated serum samples from a variable population of patients with different plasma cell dyscrasias, developing a diagnostic model via mass spectrometry technology, which showed some success in discriminating MM [82]. A more recent study by Bai et al. examined a heterogeneous group of MM patients and demonstrated the use of supervised neural network analyses to differentiate MM from reference subjects, further identifying four candidate peptide biomarkers, which also showed a relationship with disease states (e.g., decrease after cytotoxic treatment) [83]. Similarly, Deulofeu et al. showed high sensitivity and specificity for the prediction of MM samples from healthy donors, utilizing mass spectrometry tools and artificial neural networks [80]. The potential of non-invasive measures that could rival invasive biopsy is certainly promising, but these findings still represent preliminary research. Yang et al. provided some preliminary results for the potential of serum peptidome analyses, with a diagnostic model of small peptides (less than 4000 Da) able to differentiate RI in MM [84].

5.2. *Activin A*

Activin A, a member of the transforming growth factor-beta (TGFB) superfamily, is involved in the regulation of cell inflammation, immunity, and cytokine cascades, while systemic activation of activin A signaling has also been linked to mineral bone disorders associated with chronic renal failure [85,86]. In patients with vasculitis, urinary activin A was able to distinguish patients with renal

complications, which might be due to a relationship with the grade of renal disease [85]. It has also been shown that urinary activin A is elevated in patients from a spectrum of kidney disease, while it does not rise in healthy controls. In rodent models of ischemia-reperfusion, activin A expression is increased, while its mRNA is expressed in tubular cells of ischemic kidneys, and its concentration rises in urine 3 h after reperfusion. Urinary activin A is not present or present at very low levels in healthy controls and patients presenting with pre-renal causes of AKI [87]. Recently, data from patients with MM, MGRS, and MGUS have been reported, implicating the potential of activin A as a biomarker of RI [88]. Activin A was observed to be absent in healthy kidneys, while identified in a tubular cell in patients with MGRS, which led to a hypothesis of its tubular origin. The authors also observed a relationship with FLC concentrations, which might reflect a mechanism of paraprotein deposition with subsequent expression of tubular activin A. On the other hand, it has been proposed that as a 25-kDa molecule, its filtration and subsequent reabsorption might reflect its undetectable concentrations under physiological conditions, with a subsequent rise following tubular insult [88]. Further evaluation is necessary to clarify the potential of this marker.

6. Summary

Plasma cell dyscrasia can often manifest with renal damage due to the nature or amount of produced paraproteins (e.g., FLCs in cast nephropathy). Renal dysfunction may constrain the clinician in the choice of therapeutic measures (e.g., stem cell transplantation), which indicates the need for its early identification and limitation or prevention. Severe RI and massive proteinuria are associated with a lower likelihood of renal recovery. Due to the fact that RI is a negative predictor of overall survival and increases the risk of additional complications in MM patients, early detection is crucial for prompt implementation of adequate therapy that leads to disease control and reversal of renal injury. Renal biopsy is the most accurate method to determine histological lesions, but it cannot be used as a screening tool due to potential morbidity. This has led to the search for new biomarkers, which are non-invasive, sensitive, rapidly available, and related to the etiology of kidney disease. Moreover, early identification of patients with CKD may facilitate early interventions to reduce cardiovascular diseases or CKD progression. We are inclined to the view that a model or pattern comprised of serum and urine markers may be more precise than singular measures used so far. The use of peptidomics and novel analytical technology is a promising direction and should aid future efforts.

Author Contributions: All authors have contributed substantially to the work reported. All authors have critically revised the paper. Conceptualization, K.K., K.W., D.H.V., J.M. (Jolanta Małyszko), K.B., M.K. (Marcin Krzanowski), A.J., Funding acquisition, K.K. Supervision, J.M. (Jolanta Małyszko), D.H.V., M.K. (Marcin Krzanowski), Writing—original draft, K.W., K.K., K.B., J.M. (Jolanta Małyszko), M.K. (Marcin Krzanowski); Writing—review and editing, J.M. (Jacek Małyszko), K.B., K.K., M.K. (Marek Kuźniewski), A.J., K.W., E.K.-Ż., M.Ż., A.W.-G.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by a statutory grant from the Jagiellonian University Medical College (N41/DBS/000193; to K.K.).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA. Cancer J. Clin.* **2019**, *69*, 7–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kyle, R.A.; Larson, D.R.; Therneau, T.M.; Dispenzieri, A.; Kumar, S.; Cerhan, J.R.; Rajkumar, S.V. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 241–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kyle, R.A.; Gertz, M.A.; Witzig, T.E.; Lust, J.A.; Lacy, M.Q.; Dispenzieri, A.; Fonseca, R.; Rajkumar, S.V.; Offord, J.R.; Larson, D.R.; et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin. Proc.* **2003**, *78*, 21–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Małgorzata, B.; Jolanta, M.; David, H.V.; Karolina, W.; Artur, J.; Marcin, Ż.; Marcin, K.; Jacek, M.; Krzysztof, B.; Marek, K.; et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1828.
5. Knudsen, L.M.; Hippe, E.; Hjorth, M.; Holmberg, E.; Westin, J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—A demographic study of 1353 patients. *Eur. J. Haematol.* **1994**, *53*, 207–212. [[CrossRef](#)]
6. Yadav, P.; Cook, M.; Cockwell, P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis.* **2016**, *1*, 241–257. [[CrossRef](#)]
7. Sethi, S.; Rajkumar, S.V.; D’Agati, V.D. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *29*, 1810–1823. [[CrossRef](#)]
8. Heher, E.C.; Rennke, H.G.; Laubach, J.P.; Richardson, P.G. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2013**, *8*, 2007–2017. [[CrossRef](#)]
9. Motwani, S.S.; Herlitz, L.; Monga, D.; Jhaveri, K.D.; Lam, A.Q. Paraprotein-related kidney disease: Glomerular diseases associated with paraproteinemias. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *11*, 2260–2272. [[CrossRef](#)]
10. Doshi, M.; Lahoti, A.; Danesh, F.R.; Batuman, V.; Sanders, P.W. Paraprotein-related kidney disease: Kidney injury from paraproteins—What determines the site of injury? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *11*, 2288–2294. [[CrossRef](#)]
11. Herrera, G.A.; Joseph, L.; Gu, X.; Hough, A.; Barlogie, B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2004**, *128*, 875–879. [[PubMed](#)]
12. Audard, V.; Georges, B.; Vanhille, P.; Toly, C.; Deroure, B.; Fakhouri, F.; Cuvelier, R.; Belenfant, X.; Surin, B.; Aucouturier, P.; et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: Revisiting the disease spectrum. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2008**, *3*, 1339–1349. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Batko, K.; Malyszko, J.; Jurczynszyn, A.; Vesole, D.H.; Gertz, M.A.; Leleu, X.; Suska, A.; Krzanowski, M.; Sułowicz, W.; Malyszko, J.S.; et al. The clinical implication of monoclonal gammopathies: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and of renal significance. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2019**, *34*, 1440–1452. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Mussap, M.; Merlini, G. Pathogenesis of renal failure in multiple myeloma: Any role of contrast media? *Biomed. Res. Int.* **2014**, 2014. [[CrossRef](#)]
15. Evison, F.; Sangha, J.; Yadav, P.; Aung, Y.S.; Sharif, A.; Pinney, J.A.; Drayson, M.T.; Cook, M.; Cockwell, P. A population-based study of the impact of dialysis on mortality in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **2018**, *180*, 588–591. [[CrossRef](#)]
16. Yadav, P.; Cockwell, P.; Cook, M.; Pinney, J.; Giles, H.; Aung, Y.S.; Cairns, D.; Owen, R.G.; Davies, F.E.; Jackson, G.H.; et al. Serum free light chain levels and renal function at diagnosis in patients with multiple myeloma. *BMC Nephrol.* **2018**, *19*. [[CrossRef](#)]
17. Knudsen, L.M.; Hjorth, M.; Hippe, E. Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis. *Eur. J. Haematol.* **2000**, *65*, 175–181. [[CrossRef](#)]
18. Haynes, R.J.; Read, S.; Collins, G.P.; Darby, S.C.; Winearls, C.G. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: A 20-year experience from a single centre. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2010**, *25*, 419–426. [[CrossRef](#)]
19. Murphy, P.T.; Baldeo, C.; O’Kelly, P.; Sargant, J.; Thornton, P.; McCloy, M.; Conlon, P.; Magee, C.; Denton, M.; Quinn, J. Dialysis-dependent renal failure at diagnosis continues to be associated with very poor outcome in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **2014**, *165*, 890–891. [[CrossRef](#)]
20. Hutchison, C.A.; Bradwell, A.R.; Cook, M.; Basnayake, K.; Basu, S.; Harding, S.; Hattersley, J.; Evans, N.D.; Chappel, M.J.; Sampson, P.; et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2009**, *4*, 745–754. [[CrossRef](#)]
21. Hutchison, C.A.; Cockwell, P.; Stringer, S.; Bradwell, A.; Cook, M.; Gertz, M.A.; Dispenzieri, A.; Winters, J.L.; Kumar, S.; Rajkumar, S.V.; et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2011**, *22*, 1129–1136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Hutchison, C.A.; Heyne, N.; Airia, P.; Schindler, R.; Zickler, D.; Cook, M.; Cockwell, P.; Grima, D. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2012**, *27*, 3823–3828. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Gerth, H.U.; Pohlen, M.; Görlich, D.; Thölking, G.; Kropff, M.; Berdel, W.E.; Pavenstädt, H.; Brand, M.; Kümpers, P. Impact of high-cut-off dialysis on renal recovery in dialysis-dependent multiple myeloma patients: Results from a case-control study. *PLoS ONE* **2016**, *11*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Bridoux, F.; Carron, P.L.; Pegourie, B.; Alamartine, E.; Augeul-Meunier, K.; Karras, A.; Joly, B.; Peraldi, M.N.; Arnulf, B.; Vigneau, C.; et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence among Patients with Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2017**, *318*, 2099–2110. [[CrossRef](#)]
25. Hutchison, C.A.; Cockwell, P.; Moroz, V.; Bradwell, A.R.; Fifer, L.; Gillmore, J.D.; Jesky, M.D.; Storr, M.; Wessels, J.; Winearls, C.G.; et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): A phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* **2019**, *6*, e217–e228. [[CrossRef](#)]
26. Coriu, D.; Dytfeld, D.; Niepel, D.; Spicka, I.; Markuljak, I.; Mihaylov, G.; Ostojic-Kolonic, S.; Fink, L.; Toka, K.S.; Björklöf, K. Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Polish Arch. Intern. Med.* **2018**, *128*, 500–511.
27. Tsakiris, D.J.; Stel, V.S.; Finne, P.; Fraser, E.; Heaf, J.; De Meester, J.; Schmaldienst, S.; Dekker, F.; Verrina, E.; Jager, K.J. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: An ERA-EDTA Registry study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2010**, *25*, 1200–1206. [[CrossRef](#)]
28. Dimopoulos, M.A.; Delimpasi, S.; Katodritou, E.; Vassou, A.; Kyrtsonis, M.C.; Repousis, P.; Kartasis, Z.; Parcharidou, A.; Michael, M.; Michalis, E.; et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann. Oncol.* **2014**, *25*, 195–200. [[CrossRef](#)]
29. Dimopoulos, M.A.; Roussou, M.; Gavriatopoulou, M.; Psimenou, E.; Eleutherakis-Papaiakevou, E.; Migkou, M.; Matsouka, C.; Mparmparousi, D.; Gika, D.; Kafantari, E.; et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am. J. Hematol.* **2016**, *91*, 499–502. [[CrossRef](#)]
30. Uttervall, K.; Duru, A.D.; Lund, J.; Liwing, J.; Gahrton, G.; Holmberg, E.; Aschan, J.; Alici, E.; Nahi, H. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS ONE* **2014**, *9*. [[CrossRef](#)]
31. Decourt, A.; Gondouin, B.; Delaroziere, J.C.; Brunet, P.; Salleé, M.; Burtey, S.; Dussol, B.; Ivanov, V.; Costello, R.; Couchoud, C.; et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *11*, 431–441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Van Den Bosch, I.; Sprangers, B.; Gertz, M. Multiple myeloma and kidney transplantation: The beginning of a new era. *Clin. Kidney J.* **2018**, *12*, 213–215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Hájek, R.; Delforge, M.; Raab, M.S.; Schoen, P.; DeCosta, L.; Spicka, I.; Radocha, J.; Pour, L.; Gonzalez-McQuire, S.; Bouwmeester, W. Development and validation of a novel risk stratification algorithm for relapsed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **2019**, *187*, 447–458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Gonzalez-McQuire, S.; Dimopoulos, M.-A.; Weisel, K.; Bouwmeester, W.; Hájek, R.; Campioni, M.; Bennisson, C.; Xu, W.; Pantiri, K.; Hensen, M.; et al. Development of an Initial Conceptual Model of Multiple Myeloma to Support Clinical and Health Economics Decision Making. *MDM Policy Pract.* **2019**, *4*, 238146831881425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Walk, J.C.; Ayati, B.P.; Holstein, S.A. Modeling the Effects of Multiple Myeloma on Kidney Function. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Wasung, M.E.; Chawla, L.S.; Madero, M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin. Chim. Acta* **2015**, *438*, 350–357. [[CrossRef](#)]
37. Qiu, X.; Liu, C.; Ye, Y.; Li, H.; Chen, Y.; Fu, Y.; Liu, Z.; Huang, X.; Zhang, Y.; Liao, X.; et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: A systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget* **2017**, *8*. [[CrossRef](#)]
38. Ostermann, M.; Joannidis, M. Acute kidney injury 2016: Diagnosis and diagnostic workup. *Crit. Care* **2016**, *20*, 299. [[CrossRef](#)]
39. Hutchison, C.A.; Plant, T.; Drayson, M.; Cockwell, P.; Kountouri, M.; Basnayake, K.; Harding, S.; Bradwell, A.R.; Mead, G. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol.* **2008**, *9*. [[CrossRef](#)]

40. Katzmann, J.A.; Clark, R.J.; Abraham, R.S.; Bryant, S.; Lymp, J.F.; Bradwell, A.R.; Kyle, R.A. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin. Chem.* **2002**, *48*, 1437–1444. [[CrossRef](#)]
41. Hutchison, C.A.; Harding, S.; Hewins, P.; Mead, G.P.; Townsend, J.; Bradwell, A.R.; Cockwell, P. Quantitative assessment of serum and urinary Polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2008**, *3*, 1684–1690. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Argyropoulos, C.P.; Chen, S.S.; Ng, Y.H.; Roumelioti, M.E.; Shaffi, K.; Singh, P.P.; Tzamaloukas, A.H. Rediscovering Beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Front. Med.* **2017**, *4*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Vaidya, V.S.; Ferguson, M.A.; Bonventre, J.V. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2008**, *48*, 463–493. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Au, V.; Feit, J.; Barasch, J.; Sladen, R.N.; Wagener, G. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Distinguishes Sustained From Transient Acute Kidney Injury After General Surgery. *Kidney Int. Rep.* **2016**, *1*, 3–9. [[CrossRef](#)]
45. Moledina, D.G.; Parikh, C.R. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin. Nephrol.* **2018**, *38*, 3–11. [[CrossRef](#)]
46. Bonventre, J.V.; Yang, L. Kidney injury molecule-1. *Curr. Opin. Crit. Care* **2010**, *16*, 556–561. [[CrossRef](#)]
47. Yong, Z.; Pei, X.; Zhu, B.; Yuan, H.; Zhao, W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: A meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci. Rep.* **2017**, *7*. [[CrossRef](#)]
48. Klein, S.J.; Brandtner, A.K.; Lehner, G.F.; Ulmer, H.; Bagshaw, S.M.; Wiedermann, C.J.; Joannidis, M. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* **2018**, *44*, 323–336. [[CrossRef](#)]
49. Stelmach-Goldys, A.; Czarkowska-Paczek, B.; Wyczalkowska-Tomasik, A.; Paczek, L. Serum cystatin C and serum and urine NGAL in the kidney function assessment of patients with MGUS. *Eur. J. Haematol.* **2015**, *94*, 162–168. [[CrossRef](#)]
50. Papassotiriou, G.P.; Kastritis, E.; Gkatzamanidou, M.; Christoulas, D.; Eleutherakis-Papaiakovou, E.; Migkou, M.; Gavriatopoulou, M.; Roussou, M.; Margeli, A.; Papassotiriou, I.; et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Are Sensitive Markers of Renal Injury in Patients with Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **2016**, *16*, 29–35. [[CrossRef](#)]
51. Roy, P.; Sarkar, U.A.; Basak, S. The NF- κ B activating pathways in multiple myeloma. *Biomedicines* **2018**, *6*, 59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Chae, H.; Ryu, H.; Cha, K.; Kim, M.; Kim, Y.; Min, C.K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of renal impairment in patients with multiple myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **2015**, *15*, 35–40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Du, W.; Shen, T.; Li, H.; Liu, Y.; He, L.; Tan, L.; Hu, M. Urinary NGAL for the diagnosis of the renal injury from multiple myeloma. *Cancer Biomark.* **2017**, *18*, 41–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Bauvois, B.; Susin, S.A. Revisiting neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal) in cancer: Saint or sinner? *Cancers (Basel)*. **2018**, *10*, 336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Malyszko, J.; Malyszko, J.S.; Koc-Zorawska, E.; Kozminski, P.; Mysliwiec, M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney Blood Press. Res.* **2010**, *32*, 464–469. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Mori, K.; Nakao, K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* **2007**, *71*, 967–970. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Dimopoulos, M.A.; Christoulas, D.; Kastritis, E.; Gkatzamanidou, M.; Margeli, A.; Kanellias, N.; Eleutherakis-Papaiakovou, E.; Papassotiriou, I.; Terpos, E. Tubular Damage Is Ubiquitous in Newly-Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: Comparison of Three Urinary and Two Serum Markers of Kidney Injury. *Blood* **2012**, *120*, 2919. [[CrossRef](#)]
58. Tanase, D.M.; Gosav, E.M.; Radu, S.; Costea, C.F.; Ciociu, M.; Carauleanu, A.; Lacatusu, C.M.; Maranduca, M.A.; Floria, M.; Rezus, C. The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 5238. [[CrossRef](#)]
59. Çuhadar, S. Serum Cystatin C as a Biomarker. In *Biomarkers in Kidney Disease*; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2016; pp. 445–461.

60. Schwartz, G.J.; Work, D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2009**, *4*, 1832–1843. [[CrossRef](#)]
61. Conti, M.; Zater, M.; Lallali, K.; Durrbach, A.; Moutereau, S.; Manivet, P.; Eschwège, P.; Loric, S. Absence of circadian variations in urine cystatin C allows its use on urinary samples. *Clin. Chem.* **2005**, *51*, 272–273. [[CrossRef](#)]
62. Terpos, E.; Christoulas, D.; Kastiris, E.; Katodritou, E.; Pouli, A.; Michalis, E.; Papassotiriou, I.; Dimopoulos, M.A. The chronic kidney disease epidemiology collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC. *Eur. J. Haematol.* **2013**, *91*, 347–355. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Shlipak, M.G.; Matsushita, K.; Ärnlöv, J.; Inker, L.A.; Katz, R.; Polkinghorne, K.R.; Rothenbacher, D.; Sarnak, M.J.; Astor, B.C.; Coresh, J.; et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 932–943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Nüchel, H.; Langer, C.; Herget-Rosenthal, S.; Wichert, M.; Assert, R.; Dühner, H.; Dührsen, U.; Liebisch, P. Prognostic significance of serum cystatin C in multiple myeloma. *Int. J. Hematol.* **2012**, *95*, 545–550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Terpos, E.; Katodritou, E.; Tsiftsakis, E.; Kastiris, E.; Christoulas, D.; Pouli, A.; Michalis, E.; Verrou, E.; Anargyrou, K.; Tsionos, K.; et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica* **2009**, *94*, 372–379. [[CrossRef](#)]
66. Finney, H.; Williams, A.H.; Price, C.P. Serum cystatin C in patients with myeloma. *Clin. Chim. Acta* **2001**, *309*, 1–6. [[CrossRef](#)]
67. Lamb, E.J.; Stowe, H.J.; Simpson, D.E.; Coakley, A.J.; Newman, D.J.; Leahy, M. Diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of kidney disease in patients with multiple myeloma: Calculated glomerular filtration rate formulas are equally useful. *Clin. Chem.* **2004**, *50*, 1848–1851. [[CrossRef](#)]
68. De Vos, J.; Thykjaer, T.; Tarte, K.; Ensslen, M.; Raynaud, P.; Requirand, G.; Pellet, F.; Pantesco, V.V.; Rè Me, T.; Jourdan, M.; et al. Comparison of gene expression profiling between malignant and normal plasma cells with oligonucleotide arrays. *Oncogene* **2002**, *21*, 6848–6857. [[CrossRef](#)]
69. Saltarella, I.; Morabito, F.; Giuliani, N.; Terragna, C.; Omedè, P.; Palumbo, A.; Bringhen, S.; De Paoli, L.; Martino, E.; Larocca, A.; et al. Prognostic or predictive value of circulating cytokines and angiogenic factors for initial treatment of multiple myeloma in the GIMEMA MM0305 randomized controlled trial. *J. Hematol. Oncol.* **2019**, *12*, 4. [[CrossRef](#)]
70. Zdzisińska, B.; Walter-Croneck, A.; Kandefers-Szerszeń, M. Matrix metalloproteinases-1 and -2, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 production is abnormal in bone marrow stromal cells of multiple myeloma patients. *Leuk. Res.* **2008**, *32*, 1763–1769. [[CrossRef](#)]
71. Terpos, E.; Dimopoulos, M.A.; Shrivastava, V.; Leitzel, K.; Christoulas, D.; Migkou, M.; Gavriatopoulou, M.; Anargyrou, K.; Hamer, P.; Kastiris, E.; et al. High levels of serum TIMP-1 correlate with advanced disease and predict for poor survival in patients with multiple myeloma treated with novel agents. *Leuk. Res.* **2010**, *34*, 399–402. [[CrossRef](#)]
72. Jia, H.M.; Huang, L.F.; Zheng, Y.; Li, W.X. Diagnostic value of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 for acute kidney injury: A meta-analysis. *Crit. Care* **2017**, *21*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Emlet, D.R.; Pastor-Soler, N.; Marciszyn, A.; Wen, X.; Gomez, H.; Humphries, W.H.; Morrisroe, S.; Volpe, J.K.; Kellum, J.A. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney tubule cells. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* **2017**, *312*, F284–F296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Corso, A.; Serricchio, G.; Zappasodi, P.; Klersy, C.; Bosoni, T.; Moratti, R.; Castagnola, C.; Lazzarino, M.; Pagnucco, G.; Bernasconi, C. Assessment of renal function in patients with multiple myeloma: The role of urinary proteins. *Ann. Hematol.* **1999**, *78*, 371–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Liu, S.J.; Zhai, Y.P.; Yu, Y.P.; Liu, H.N.; Li, F.; Song, P.; Zhou, X.G.; An, Z.M.; Shao, J.J.; Yang, X.Y. Significance of low molecular weight urinary protein for assessment of early renal damage in patients with multiple myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* **2013**, *21*, 410–414. [[PubMed](#)]

76. Li, X.M.; Rui, H.C.; Liang, D.D.; Xu, F.; Liang, S.S.; Zhu, X.D.; Huang, X.H.; Liu, Z.H.; Zeng, C.H. Clinicopathological characteristics and outcomes of light chain deposition disease: An analysis of 48 patients in a single Chinese center. *Ann. Hematol.* **2016**, *95*, 901–909. [[CrossRef](#)]
77. Balakumaran, A.; Robey, P.G.; Fedarko, N.; Landgren, O. Bone marrow microenvironment in myelomagenesis: Its potential role in early diagnosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **2010**, *10*, 465–480. [[CrossRef](#)]
78. Steiner, N.; Müller, U.; Hajek, R.; Sevcikova, S.; Borjan, B.; Jöhrer, K.; Göbel, G.; Pircher, A.; Gunsilius, E. The metabolomic plasma profile of myeloma patients is considerably different from healthy subjects and reveals potential new therapeutic targets. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0202045. [[CrossRef](#)]
79. Medriano, C.A.D.; Na, J.; Lim, K.M.; Chung, J.H.; Park, Y.H. Liquid chromatography mass spectrometry-based metabolite pathway analyses of myeloma and non-hodgkin's lymphoma patients. *Cell J.* **2017**, *19*, 44–54.
80. Deulofeu, M.; Kolářová, L.; Salvadó, V.; María Peña-Méndez, E.; Almáši, M.; Štork, M.; Pour, L.; Boadas-Vaello, P.; Ševčíková, S.; Havel, J.; et al. Rapid discrimination of multiple myeloma patients by artificial neural networks coupled with mass spectrometry of peripheral blood plasma. *Sci. Rep.* **2019**, *9*. [[CrossRef](#)]
81. Gameiro, J.; Branco, T.; Lopes, J.A. Artificial Intelligence in Acute Kidney Injury Risk Prediction. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 678. [[CrossRef](#)]
82. Wang, Q.T.; Li, Y.Z.; Liang, Y.F.; Hu, C.J.; Zhai, Y.H.; Zhao, G.F.; Zhang, J.; Li, N.; Ni, A.P.; Chen, W.M.; et al. Construction of A multiple myeloma diagnostic model by magnetic bead-based MALDI-TOF mass spectrometry of serum and pattern recognition software. *Anat. Rec.* **2009**, *292*, 604–610. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Bai, J.; Yang, Y.; Wang, J.; Zhang, L.; Wang, F.; He, A. Variability of serum novel serum peptide biomarkers correlates with the disease states of multiple myeloma. *Clin. Proteom.* **2019**, *16*, 17. [[CrossRef](#)]
84. Yang, Y.; Bai, J.; Li, W.; He, A.L.; Wang, J.L.; Wang, F.X. Screening of Serum Peptidome-Based Biomarker for Multiple Myeloma Renal Impairment. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* **2017**, *25*, 1466–1470. [[PubMed](#)]
85. Takei, Y.; Takahashi, S.; Nakasatomi, M.; Sakairi, T.; Ikeuchi, H.; Kaneko, Y.; Hiromura, K.; Nojima, Y.; Maeshima, A. Urinary Activin A is a novel biomarker reflecting renal inflammation and tubular damage in ANCA-associated vasculitis. *PLoS ONE* **2019**, *14*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Sugatani, T. Systemic activation of activin a signaling causes chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2490. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Takahashi, S.; Nakasatomi, M.; Takei, Y.; Ikeuchi, H.; Sakairi, T.; Kaneko, Y.; Hiromura, K.; Nojima, Y.; Maeshima, A. Identification of Urinary Activin A as a Novel Biomarker Reflecting the Severity of Acute Kidney Injury. *Sci. Rep.* **2018**, *8*. [[CrossRef](#)]
88. Iriuchishima, H.; Maeshima, A.; Takahashi, S.; Ishizaki, T.; Yokohama, A.; Tsukamoto, N.; Saitoh, T.; Murakami, H.; Handa, H. Activin A: A novel urinary biomarker of renal impairment in multiple myeloma. *Biosci. Rep.* **2019**, *39*. [[CrossRef](#)]









© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

7.2 Renal impairment detectors: IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients.

Article

Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients

Karolina Woziwodzka¹, Jolanta Małyszko² , Ewa Koc-Żórawska³, Marcin Żórawski⁴ , Paulina Dumnicka⁵ , Artur Jurchyszyn⁶, Krzysztof Batko¹, Paulina Mazur⁵ , Małgorzata Banaszkiewicz¹, Marcin Krzanowski¹, Paulina Gołasa¹, Jacek A. Małyszko⁷, Ryszard Drożdż⁵  and Katarzyna Krzanowska^{1,*} 

- ¹ Department of Nephrology, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Kraków, Poland; woziwodzka.karolina@gmail.com (K.W.); batko.krzysztof@gmail.com (K.B.); mbanaszkiewicz92@gmail.com (M.B.); mkrzanowski@op.pl (M.K.); paulinagolasa1@gmail.com (P.G.)
- ² Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; jolmal@poczta.onet.pl
- ³ Second Department of Nephrology and Hypertension with Dialysis Unit, Medical University of Białystok, 15-276 Białystok, Poland; ewakoczorawska@wp.pl
- ⁴ Department of Clinical Medicine, Medical University of Białystok, 15-254 Białystok, Poland; mzorawski@wp.pl
- ⁵ Department of Medical Diagnostics, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Kraków, Poland; paulina.dumnicka@uj.edu.pl (P.D.); paulina.pater@uj.edu.pl (P.M.); ryszard.drozd@uj.edu.pl (R.D.)
- ⁶ Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Kopernika 17, 30-501 Kraków, Poland; mmjurchy@cyf-kr.edu.pl
- ⁷ First Department of Nephrology and Transplantology with Dialysis Unit, Medical University of Białystok, 15-540 Białystok, Poland; jacek.malyszko@umb.edu.pl
- * Correspondence: kasajanda@op.pl; Tel.: +48-1240-028-50



Citation: Woziwodzka, K.; Małyszko, J.; Koc-Żórawska, E.; Żórawski, M.; Dumnicka, P.; Jurchyszyn, A.; Batko, K.; Mazur, P.; Banaszkiewicz, M.; Krzanowski, M.; et al. Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients. *Medicina* **2021**, *57*, 1348. <https://doi.org/10.3390/medicina57121348>

Academic Editor: Francis Dumler

Received: 14 November 2021

Accepted: 8 December 2021

Published: 10 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background and Objectives:* Urine insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMP-2), and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) monomer are novel tubular kidney injury biomarkers. In multiple myeloma (MM), immunoglobulin free light chains (FLCs) play an integral role in renal impairment. This study aimed to investigate the correlation between new biomarkers and acclaimed parameters of renal failure, MM stage, and prognosis. *Materials and Methods:* The examined parameters included: urinary and serum cystatin-C, IGFBP-7, and TIMP-2, and urinary NGAL monomer in 124 enrolled patients. *Results:* Urinary and serum IGFBP-7 and urinary NGAL were higher among patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/min/1.73 m², and positively correlated with urine light chains. Serum and urine IGFBP-7 and urine NGAL were greater among patients with a higher disease stage. In the whole study group, urinary concentrations of the studied markers were positively correlated with each other. In multiple linear regression, urinary IGFBP-7 and NGAL were associated with lower eGFR, independently of other urinary markers. *Conclusions:* Urinary IGFBP-7 and NGAL monomer may be useful markers of tubular renal damage in patients with MM. Biomarker-based diagnostics may contribute to earlier treatment that may improve renal outcomes and life expectancy in MM.

Keywords: multiple myeloma; urine insulin-like growth factor-binding protein 7; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; tubular kidney injury; free light chains; biomarker

1. Introduction

Being one of the most common hematologic malignancies, particularly in the elderly patient, multiple myeloma (MM) represents a devastating disease that occurs due to uncontrolled proliferation of a plasma cell in bone marrow. Recent data suggests that with the aging of the general population, the prevalence of MM has increased [1]. Early mortality

may not only be associated with disease progression, but also with concomitant organ involvement (i.e., renal failure) and therapy side-effects (i.e., infections) [2]. Production of monoclonal paraproteins, immunoglobulins (MIg) or free light chains (FLCs), is a characteristic feature of myeloma that is tied to its clinical manifestations. Although non-functional, paraproteins may be produced in excess, which alongside their physicochemical properties may precipitate the formation of lesions in vasculature and variably affect organ function. Owing to the differences between individual clones and associated MIg, kidney pathology is highly heterogeneous, with cast nephropathy as the dominant presentation [3]. Filtered excess FLCs undergo endocytosis in the tubular compartment, which may lead to a pattern of proximal injury, with promotion of proinflammatory and fibrotic pathways [4]. Up to half of incident MM cases may present with renal impairment, though the prevalence across studies depends on the chosen definition [5]. The importance of renal involvement, which may be reversible if treated early, is illustrated by data indicating a strong relationship with poor survival, particularly evident with the indication for renal replacement therapy (RRT) [6–8]. With the recent additions to the myeloma treatment armamentarium, newer drugs with increased efficacy against neoplastic plasmacytes have also been attributed with an improvement of the outcomes in kidney impairment [9,10]. However, real-world data indicate that there are cross-country inequities in the access to antimyeloma regimens and stem cell transplantation [11,12]. Therefore, earlier recognition of disease, including its end-organ manifestations, is necessary for timely initiation and optimization of therapy.

In practice, serum FLC and urinary albumin excretion may suggest the underlying nephropathological entity, though kidney biopsy remains the only tool that establishes a definitive diagnosis [13,14]. In some cases, renal manifestations in patients who do not fulfill diagnostic myeloma criteria may still necessitate antineoplastic treatment [14]. Recently, a multicenter study of myeloma kidney observed that nearly all cases (98%) presented with FLC levels > 500 mg/L at diagnosis, which has been advocated as the threshold by the International Kidney and Monoclonal Gammopathy working group [15,16]. FLCs are an important tool in diagnostic work-up. However, there is an unmet need for early and reliable diagnosis of kidney insult, ideally with a marker that represents the affected nephron compartment [17]. Marked changes in the routinely adopted measures of kidney function (i.e., creatinine, blood urea nitrogen) are reliant on a number of non-renal factors (comorbidity, muscle mass, medication, age) and are not an early and immediate indicator of renal injury. In the search for acute kidney injury molecules in the critically ill patient, several candidate urinary molecules released from injured tubular cells have emerged as very early and sensitive markers [18–20]. Researchers have also designed models that would account for the processes of renal injury occurring in myeloma [20].

Moreover, molecules that used to be associated only with AKI tubular injury markers are now under investigation as potential ones to predict the development of future chronic kidney injury. Identifying molecules that would aid in non-invasive diagnosis of particular patterns of MM-related renal lesions is a promising aspect of current efforts.

The aim of this study was to evaluate novel markers of kidney injury, insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMP-2), and examine their relationship with other emerging indicators of tubular damage (e.g., urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL monomer, urinary cystatin C), as well as established measures of renal function (serum creatinine, cystatin C, and respective estimated glomerular filtration rate, eGFR) among MM patients with and without renal impairment (RI), and at various stages of MM progression. Serum concentrations of TIMP-2 and IGFBP-7 were assessed in part of the group to verify if the increased serum levels in MM may impact urinary concentrations of the markers.

2. Materials and Methods

2.1. Patients

This was a prospective observational study. Patients were recruited during ambulatory control visits at the Departments of Hematology of the University Hospital in Kraków,

Poland between August 2016 and October 2017. Informed consent, age ≥ 18 years, and diagnosis of SMM or MM according to International Myeloma Working Group criteria were necessary for inclusion. A control group including 21 healthy volunteers (13 women, 8 men) with a median age of 50.6 years was recruited. Additionally, the concentrations of studied laboratory markers were assessed in 9 patients (7 women, 2 men; median age of 68.0 years) with MGUS to enable comparison with “overt MM” patients. Recent active infection; history of hepatitis B, C, or HIV; and neoplasms other than myeloma led to patient exclusion. Detailed history of disease was collected from all SMM/MM patients. At the initial study visit, data collection was focused on demographics, current and prior diagnoses, presence of bone lesions, and past and present treatment history (including response to treatment: complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD)). The follow-up data were collected in October 2018 and included the date and cause of death, and the results of laboratory tests, including serum creatinine and eGFR, obtained at the final follow-up visit.

2.2. Ethics Statement

This study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and in compliance with the International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice regulations. The study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University and all patients signed an informed consent for their participation. All the patients were treated at the Department of Hematology, University Hospital in Krakow.

2.3. Laboratory Tests

On the day of blood collection, routine laboratory tests were performed and included complete blood counts, serum concentrations of creatinine, total protein, albumin, $\beta 2$ -microglobulin, lactate dehydrogenase (LDH), free light chains, and urine concentrations of light chains. Automatic hematological (Sysmex XE 2100 analyser, Sysmex, Kobe, Japan) and biochemical analyzers (Hitachi 917, Hitachi, Japan and Modular P, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) were used. The concentration of serum FLCs, urine light chains (LCs) κ and λ type, and $\beta 2$ -microglobulin were measured by the immunonephelometric method on a BN II analyser (Siemens GmbH, Munich, Germany). The determination of FLC κ and FLC λ was performed using Freelite reagents (Binding Site, Birmingham, UK). The immunophenotype of monoclonal protein was determined by serum immunofixation on agarose gel (EasyFix G26, Interlab, Rome, Italy).

Serum samples for other laboratory tests were aliquoted and stored in a temperature below -70 °C. These non-routine laboratory tests included urine NGAL, urine and serum cystatin-C, and IGFBP-7 and TIMP-2 in serum and urine. Interleukin-6 (IL-6), N-terminal B-type natriuretic propeptide (NT-proBNP), and serum concentrations of IGFBP-7 and TIMP-2 were measured in a subgroup of 73 patients.

The non-routine laboratory tests were performed in series, using commercially available immunoenzymatic (ELISA) test kits. Serum IL-6 was measured using Quantikine ELISA Human IL-6 Immunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA). Serum and urine IGFBP-7 was measured using an IBP-7 ELISA Kit (EIAab Science Inc, Wuhan, China). Serum and urine TIMP-2 levels were measured using a Human Metalloproteinase inhibitor 2 ELISA Kit (EIAab Science Inc, Wuhan, China). Urine NGAL monomer was assessed using a Human NGAL monomer-specific ELISA Kit (BioPorto Diagnostics A/S, Hellerup, Denmark). Cystatin C concentrations in urine and serum were measured using Human Cystatin C ELISA (BioVendor Research and Diagnostic Products, Brno, Czech Republic). NT-pBNP concentrations in serum were measured by Enzyme-linked Immunosorbent Assay ELISA Kit For NT-ProBNP Human (Cloud-Clone Corporation, Huston, TX, USA).

The eGFR was calculated based on serum creatinine using the Chronic Kidney Disease—Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)_{Cr} 2009 formula and based on serum cystatin C using the CKD-EPI_{CysC} 2012 formula [21].

2.4. Statistical Methods

The numbers of patients and percentages of the appropriate group were reported for categories and compared between groups using chi-squared test. Mean \pm standard deviation was reported for normally distributed and median (IQR) for non-normally distributed quantitative variables. The Shapiro–Wilk’s test was used to assess normality. Between groups, the comparisons were done with the t-test, one-way analysis of variance (ANOVA), Mann-Whitney’s test, or Kruskal–Wallis test, depending on the number of groups and variables’ distributions. Pearson’s correlation coefficient was calculated for simple correlations, and linear multiple regression was used to assess the independent predictors of selected variables, as described in the text of the results. Right-skewed variables were log-transformed before the analyses. Multiple logistic regression was used to study the association between urinary biomarkers and eGFR values < 60 mL/min/1.73 m². Simple Cox proportional hazard regression was used to assess the relationships between studied laboratory markers and overall survival, calculated from the date of the initial study visit and the date of death or last follow-up assessment, whatever occurred first. Simple logistic regression was used to evaluate the association between the studied markers and the presence of renal impairment at the end of follow-up (final eGFR < 60 mL/min/1.73 m²). The statistical tests were two-tailed and $p < 0.05$ indicated statistical significance. Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) was used for computations.

3. Results

3.1. Patient Characteristics

The study enrolled 124 MM patients, 73 women and 51 men, with a mean \pm standard deviation age of 66 ± 10 years and median (interquartile range, IQR) time from MM diagnosis of 30 (14; 63) months. There were 7 (6%) patients with smoldering MM (SMM), 80 (65%) with International Staging System (ISS) stage 1, 22 (18%) with stage 2, and 15 (12%) with stage 3 MM. Patients were at different treatment stages: 115 patients (93%) underwent at least one line of chemotherapy treatment; of those, 58 patients were receiving maintenance undergoing chemotherapy at the time of the study visit. Fifty-eight patients (47%) underwent autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) as a part of MM treatment. In the studied group, 9 (7%) patients had a history of acute kidney injury (AKI).

Among 124 patients, the mean \pm standard deviation eGFR was 71 ± 25 mL/min/1.73 m² and 28 (23%) patients had eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m². Patients with eGFR values below 60 mL/min/1.73 m² were older, had more advanced disease (higher ISS stage), and achieved complete response (CR) less often when compared to patients with eGFR > 60 mL/min/1.73 m². History of AKI was more common in these patients (Table 1). Higher concentrations of serum β 2-microglobulin, serum free light chains, and urine light chains λ ; lower serum albumin and blood hemoglobin; more frequent proteinuria; and higher serum interleukin-6 and NT-proBNP levels were associated with eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m² (Table 2). History of AKI was more common in these patients.

Table 1. Clinical characteristics of the studied patients with MM.

Variable	eGFR (CKD-EPI _{Cr}) \leq 60 mL/min/1.73 m ² ($n = 28$)	eGFR (CKD-EPI _{Cr}) $>$ 60 mL/min/1.73 m ² ($n = 96$)	p
Mean age \pm standard deviation, years	72 \pm 9	65 \pm 10	0.001
Male sex, n (%)	10 (36)	41 (43)	0.5
Median time since diagnosis (IQR), months	51 (13; 86)	28 (14; 57)	0.2
Smoldering MM	2 (7)	5 (5)	0.7
ISS			
Stage I, n (%)	8 (29)	79 (82)	<0.001
Stage II, n (%)	10 (36)	12 (12)	
Stage III, n (%)	10 (36)	5 (5)	

Table 1. Cont.

Variable	eGFR (CKD-EPI _{Cr}) ≤ 60 mL/min/1.73 m ² (n = 28)	eGFR (CKD-EPI _{Cr}) > 60 mL/min/1.73 m ² (n = 96)	p
Immunofixation			
IgG, n (%)	22 (79)	67 (70)	0.4
IgM, n (%)	1 (4)	1 (1)	0.3
IgA, n (%)	5 (18)	20 (21)	0.7
κ, n (%)	17 (61)	60 (62)	0.9
λ, n (%)	12 (43)	33 (34)	0.4
Free light chains, n (%)	6 (21)	12 (12)	0.2
Biclonal, n (%)	2 (7)	3 (3)	0.3
Non-secretory MM, n (%)	0	4 (4)	0.6
Disease state			
CR, n (%)	4 (14)	40 (42)	
PR, n (%)	15 (54)	29 (30)	0.036
SD, n (%)	3 (11)	6 (6)	
PD, n (%)	6 (21)	21 (22)	
Number of prior treatment schemes			
No treatment, n (%)	2 (7)	7 (7)	
1, n (%)	5 (18)	29 (30)	0.3
2, n (%)	10 (36)	31 (32)	
3 and more, n (%)	11 (39)	29 (30)	
On chemotherapy treatment at the time of samples collection, n (%)	16 (57)	42 (44)	0.2
History of auto-PBSCT, n (%)	7 (25)	51 (53)	0.009
Bone lesions, n (%)	17 (61)	58 (60)	0.9
History of AKI, n (%)	6 (21)	3 (3)	0.001

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; autoPBSCT, autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; CKD-EPI_{Cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation based on serum creatinine; CR, complete response; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Ig, immunoglobulin; ISS, International Staging System; IQR, interquartile range; MM, multiple myeloma; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Table 2. The results of the laboratory tests of the studied patients with MM. Data are shown as median (IQR) or mean ± standard deviation.

	eGFR (CKD-EPI _{Cr}) ≤ 60 mL/min/1.73 m ² (n = 28)	eGFR (CKD-EPI _{Cr}) > 60 mL/min/1.73 m ² (n = 96)	p
Serum creatinine, μmol/L	124 (104; 218)	73 (65; 81)	<0.001
eGFR (CKD-EPI _{Cr}), mL/min/1.73 m ²	43 (23; 50)	84 (71; 93)	NA
Serum cystatin C, mg/L	1.55 (1.10; 2.73)	0.83 (0.70; 1.01)	<0.001
eGFR (CKD-EPI _{CysC}), mL/min/1.73 m ²	39 (18; 60)	93 (72; 105)	<0.001
Serum albumin, g/L	40.0 (37.0; 42.1)	44.0 (40.6; 45.6)	<0.001
Serum β2-microglobulin, mg/L	4.51 (3.23; 7.34)	2.40 (2.01; 3.06)	<0.001
Serum FLC κ, mg/L	38.0 (15.0; 91.8)	17.6 (11.6; 37.7)	0.010
Serum FLC λ, mg/L	24.0 (14.0; 52.9)	16.0 (11.4; 22.4)	0.023
Involved serum FLC	53.4 (30.5; 116.0)	22.6 (15.4; 91.6)	0.022
Urine LC κ, mg/L	11.8 (ND; 49.9)	ND (ND; 26.8)	0.2
Urine LC λ, mg/L	6.1 (ND; 15.0)	ND (ND; 4.4)	0.001
Involved urine LC	11.8 (6.8; 43.6)	6.8 (5.01; 27.8)	0.06
Leukocyte count, ×10 ³ /μL	6.36 (5.44; 7.40)	5.66 (4.53; 7.06)	0.1
Hemoglobin, g/dL	11.7 ± 1.7	12.9 ± 1.6	0.006
Platelet count, ×10 ³ /μL	176 (149; 247)	171 (141; 208)	0.4
Lactate dehydrogenase, U/L	388 (320; 418)	351 (303; 404)	0.1
Serum interleukin 6, pg/mL ^a	5.26 (1.76; 7.45)	2.43 (1.56; 4.42)	0.039
Serum NT-proBNP, pg/mL ^a	178 (44; 460)	56 (30; 201)	0.008
Proteinuria, n (%)	13 ± 46	13 ± 14	<0.001
Urine IGFBP-7, ng/mL	11.83 (5.57; 31.84)	4.81 (2.15; 9.55)	<0.001
Urine TIMP-2, ng/mL	2.32 (0.57; 8.77)	2.55 (0.47; 8.10)	0.9

Table 2. Cont.

	eGFR (CKD-EPI _{Cr}) ≤ 60 mL/min/1.73 m ² (n = 28)	eGFR (CKD-EPI _{Cr}) > 60 mL/min/1.73 m ² (n = 96)	p
Urine TIMP-2 × IGFBP-7, ng ² /mL ²	26.20 (3.31; 205.75)	9.02 (1.01; 69.4)	0.08
Urine cystatin C, ng/mL	55.9 (19.8; 131.4)	35.4 (16.1; 76.3)	0.1
Urine NGAL monomer, ng/mL	25.2 (8.1; 71.6)	8.2 (4.0; 17.1)	<0.001
Serum IGFBP-7, ng/mL ^a	97.5 (41.2; 128.0)	33.0 (11.6; 61.5)	<0.001
Serum TIMP-2, ng/mL ^a	628 (462; 663)	445 (363; 614)	0.029
Urine/serum IGFBP-7 ^a	0.117 (0.050; 0.440)	0.160 (0.083; 0.463)	0.6
Urine/serum TIMP-2 ^a	0.0047 (0.0012; −0.0237)	0.0036 (0.0009; 0.0160)	0.6

^a Results available in 73 patients, including 23 with eGFR ≤60 mL/min/1.73 m² and 50 with eGFR >60 mL/min/1.73 m². Abbreviations: CKD-EPI_{Cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation based on serum creatinine; CKD-EPI_{CysC}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation based on serum cystatin C; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FLC, free light chains; IGFBP-7, insulin-like growth factor-binding protein 7; IQR, interquartile range; LC, light chains; NA, not applicable; ND, not detectable; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; TIMP-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2.

3.2. Associations between Urinary Markers of Tubular Injury and Clinical Characteristics of MM Patients

In the simple comparison, the concentrations of studied urinary markers of tubular injury did not differ between patients with SMM and symptomatic MM. Neither the history of chemotherapy (untreated versus treated patients, number of prior treatment schemes) nor the effects of treatment (CR, PR, SD, or PD) were associated with the urinary concentrations of the studied markers.

Patients with symptomatic MM who were receiving maintenance chemotherapy at the time of sample collection had higher urinary IGFBP-7 concentrations (median 7.73 ng/mL; IQR 2.88; 23.38 ng/mL) compared to the rest of the group (median 3.81 ng/mL; IQR 2.08; 9.25 ng/mL; $p = 0.014$). Moreover, lower urinary IGFBP-7 levels were observed in patients who underwent autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) (median 4.67 ng/mL; IQR 2.08; 8.33 ng/mL) as compared to those who did not (median 8.51 ng/mL; IQR 3.18; 21.00 ng/mL; $p = 0.009$). No association was observed between the studied tubular markers and patients' age or the time from the diagnosis of MM.

To examine the association between the studied urinary markers and advancement of monoclonal gammopathy, we show the results obtained from pre-malignant monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), SMM, and MM subjects (Figures 1 and 2). As illustrated by the figures, neither of the studied urinary markers were significantly correlated with the spectrum of monoclonal gammopathy, ranging from MGUS to advanced MM. In patients with symptomatic MM ($n = 117$), urine IGFBP-7 and urine NGAL monomer positively correlated with ISS stage ($R = 0.46$; $p < 0.001$ and $R = 0.34$; $p < 0.001$, respectively); however, this was in line with decreasing eGFR values (Figure 1A,B).

For comparison, the markers of tubular injury were measured in the urine of 21 healthy individuals. Only the concentrations of urinary IGFBP-7 were significantly higher in the studied MM patients than in healthy controls (median 2.59; lower; upper quartile 2.60; 4.09 ng/mL; $p = 0.011$). As shown in Figure 2B, the urinary concentrations of IGFBP-7 in the majority of MM patients in ISS stages II and III exceeded the upper concentrations observed in healthy individuals.

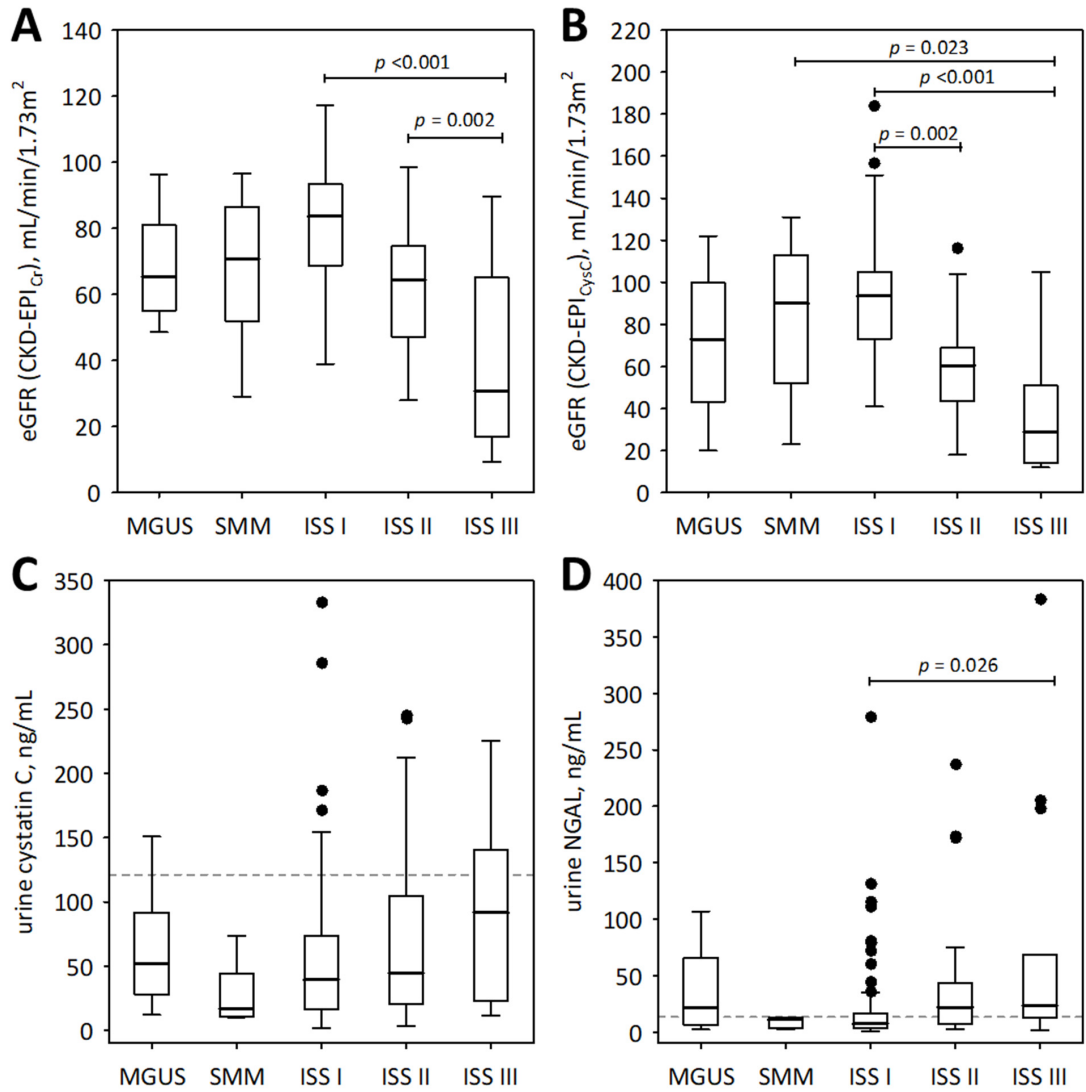


Figure 1. The values of eGFR based on serum creatinine (A) and cystatin C (B), and urinary concentrations of cystatin C (C) and NGAL monomer (D) among patients with monoclonal gammopathy ranging from MGUS to symptomatic MM. Data are shown as the median (central line), interquartile range (box), and non-outlier range (whiskers). The outliers are shown as points. We report p -values for significant differences between groups (calculated in post-hoc tests following the Friedman ANOVA). The dotted lines in panels (C,D) indicate non-outlier maximum urinary concentrations of the markers obtained in the control group of 21 healthy individuals.

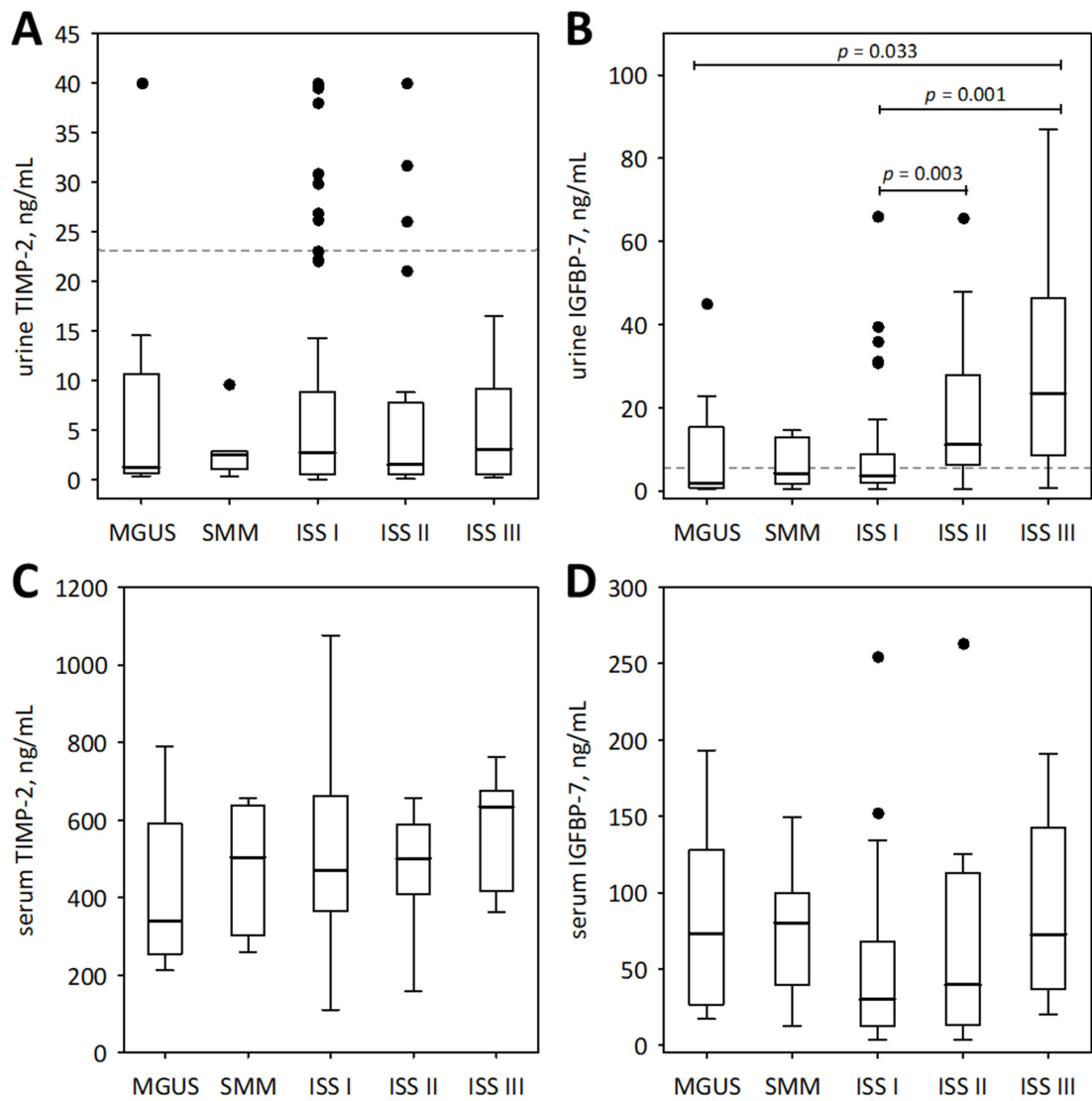


Figure 2. Urinary (A,B) and serum (C,D) concentrations of TIMP-2 (A,C) and IGFBP-7 (B,D) among patients with monoclonal gammopathy ranging from MGUS to symptomatic MM. Serum concentrations of the markers were assessed in a subgroup of 73 patients. Data are shown as the median (central line), interquartile range (box), and non-outlier range (whiskers). The outliers are shown as points. We report *p*-values for significant differences between groups (calculated in post-hoc tests following the Friedman ANOVA). The dotted lines in panels (A,B) indicate non-outlier maximum urinary concentrations of the markers obtained in the control group of 21 healthy individuals.

3.3. Correlations of Urinary Markers of Tubular Injury among Patients with MM

As shown in Table 3, urinary concentrations of IGFBP-7 and NGAL in the studied patients with MM were significantly positively correlated with serum creatinine and cystatin C, and consequently, negatively correlated with the respective eGFR values. Positive correlations were observed between IGFBP-7 and NGAL and the concentrations of im-

munoglobulin light chains in urine. Moreover, these two markers positively correlated with serum β 2-microglobulin and negatively with serum albumin. To the contrary, urinary TIMP-2 and cystatin C did not correlate significantly with the above-mentioned variables (Table 3).

Table 3. Correlations between the studied urinary markers of tubular injury and the measures of glomerular filtration, serum albumin, β 2-microglobulin, and urinary concentrations of light chains among 124 studied patients with MM. Pearson correlation coefficients were calculated after log-transformation of right-skewed variables.

	log (Urine IGFBP-7)		log (Urine TIMP-2)		log (Urine Cystatin C)		log (Urine NGAL Monomer)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
log (serum creatinine)	0.34	<0.001	−0.10	0.3	0.20	0.027	0.38	<0.001
eGFR (CKD-EPI _{Cr})	−0.38	<0.001	−0.02	0.8	−0.14	0.1	−0.34	<0.001
log (serum cystatin C)	0.38	<0.001	−0.07	0.5	0.07	0.5	0.28	0.002
eGFR (CKD-EPI _{CysC})	−0.40	<0.001	0.05	0.6	−0.03	0.7	−0.28	0.002
Serum albumin	−0.32	<0.001	−0.11	0.2	−0.17	0.054	−0.28	0.001
log (serum β 2-microglobulin)	0.48	<0.001	0.01	0.9	0.14	0.1	0.38	<0.001
log (urine light chains κ)	0.30	0.001	0.14	0.1	0.13	0.1	0.26	0.003
log (urine light chains λ)	0.28	0.002	−0.04	0.6	0.15	0.1	0.33	<0.001
log (involved urine light chains)	0.23	0.009	0.12	0.2	0.12	0.2	0.20	0.028

Abbreviations: CKD-EPI_{Cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation based on serum creatinine; CKD-EPI_{CysC}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation based on serum cystatin C; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IGFBP-7, insulin-like growth factor-binding protein 7; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TIMP-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2.

The studied urinary markers of tubular injury did not correlate with serum free light chains, apart from urine NGAL monomer, and none of them correlated with urine light chains. Additionally, there were no significant correlations between the markers and serum interleukin 6. Urinary IGFBP-7 and NGAL were negatively correlated with blood hemoglobin (R = −0.25; p = 0.005; and R = −0.20; p = 0.023, respectively). Moreover, urinary IGFBP-7 positively correlated with serum NT-proBNP (R = 0.26; p = 0.026).

In the studied patients with MM, urinary markers of tubular injury were interrelated (we report Pearson correlation coefficients after log-transformation of the variables): urinary cystatin C correlated positively with NGAL monomer (R = 0.24; p = 0.008), IGFBP-7 (R = 0.29; p = 0.001), and TIMP-2 (R = 0.27; p = 0.002); NGAL correlated positively with IGFBP-7 (R = 0.41; p < 0.001) and TIMP-2 (R = 0.20; p = 0.024); and IGFBP-7 correlated positively with TIMP-2 (R = 0.29; p = 0.001). No association was observed between TIMP-2 concentrations in the serum and urine (p > 0.9). To the contrary, IGFBP-7 concentrations in the serum and urine were significantly correlated (R = 0.24; p = 0.041).

For the product of urinary concentrations of IGFBP-7 and TIMP-2, we observed the same (although weaker) set of associations as for urinary IGFBP-7 alone.

In the multiple linear regression, the negative correlations between urinary NGAL and IGFBP-7 and eGFR were independent of each other and of the other studied urinary markers of tubular injury (Table 4A). However, after adjustment for confounders (age, smoldering versus symptomatic MM, ISS, LDH, remission versus stable or progressive disease, and the urinary concentrations of involved light chains), only urinary NGAL was independently associated with eGFR (Table 4B). Additionally, in the logistic regression, urinary NGAL significantly predicted renal insufficiency (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) independently of clinically relevant patient characteristics (odds ratio per 1 ng/mL increase in the NGAL concentration was 1.01; 95% confidence interval 1.001–1.03; p = 0.025).

Table 4. Multiple linear model showing which of the studied urinary markers of tubular injury predicts eGFR in the studied group of MM patients ($n = 124$): A. independently of each other; B. independently of clinically relevant covariates.

Independent Variable	Standardized Beta \pm Standard Error	p
A		
log (urine IGFBP-7)	-0.31 ± 0.09	0.001
log (urine TIMP-2)	0.12 ± 0.09	0.2
log (urine cystatin C)	-0.03 ± 0.09	0.8
log (urine NGAL monomer)	-0.23 ± 0.09	0.012
R ² for the model	0.20	<0.001
B		
log (urine IGFBP-7)	-0.02 ± 0.07	0.7
log (urine NGAL monomer)	-0.14 ± 0.07	0.046
Age	-0.38 ± 0.07	<0.001
Symptomatic MM	0.03 ± 0.06	0.6
ISS stage II	-0.29 ± 0.07	<0.001
ISS stage III	-0.48 ± 0.07	<0.001
LDH above upper reference limit	-0.09 ± 0.06	0.2
No remission	0.08 ± 0.07	0.2
log (involved urinary light chains)	0.06 ± 0.07	0.4
R ² for the model	0.57	<0.001

Abbreviations: IGFBP-7, insulin-like growth factor-binding protein 7; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TIMP-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2.

3.4. Associations between Studied Markers of Tubular Injury and Follow-Up Data

We collected the follow-up data on mortality and renal function up to 27 months from the start of the study. The median observation time was 21 months (IQR 16–24 months). The data on mortality were available for 123 patients. During the follow-up, 23 patients (19%) died. The major causes of death were MM (12 patients) and infection (7 patients). We did not observe statistically significant associations between the studied markers (urinary concentrations of NGAL monomer, cystatin C, TIMP-2 and IGFBP-7; serum TIMP-2 and IGFBP-7) and all-cause mortality ($p > 0.05$ in simple Cox proportional hazard regression).

Data on eGFR at the end of follow-up were available for 118 patients (95% of the studied group). Median (IQR) eGFR at the end of follow-up was 73 (51; 87) mL/min/1.73 m². Significant correlations were observed between final eGFR values and log-transformed concentrations of urine NGAL monomer ($R = -0.34$; $p < 0.001$), urine IGFBP-7 ($R = -0.37$; $p < 0.001$), serum TIMP-2 ($R = -0.29$; $p = 0.012$), and serum IGFBP-7 ($R = -0.42$; $p < 0.001$). Among 91 patients with initial eGFR above 60 mL/min/1.73 m², there were 20 who developed renal impairment during the follow-up defined as final eGFR <60 mL/min/1.73 m². Higher urinary concentrations of IGFBP-7 significantly predicted the renal impairment in those patients (odds ratio per 1 ng/mL increase in urine IGFBP-7 equaled 1.04; 95% confidence interval 1.001–1.08; $p = 0.039$).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the relationship of novel markers of tubular injury with measures of RI in healthy volunteers and a sample of MM patients at different stages of disease and treatment. The salient finding of this study is the association of urinary IGFBP-7 with renal impairment and tumor burden (marked by FLCs, albumin, β_2 -microglobulin). Urinary IGFBP-7 concentrations were significantly elevated in symptomatic patients undergoing maintenance chemotherapy and correlated with the ISS. Our MM sample may reflect the population encountered in routine practice and thus inform on the utility of novel RI biomarkers in the clinic. With regard to future prospects, this study supports further investigation of IGFBP-7 in the development of a conceptual model of renal injury in MM.

Early studies outlined a relationship between serum proteins from the IGFBP family and decreased glomerular filtration in the adult population [19]. Urine IGFBP-7 and TIMP-2 have also been identified as highly sensitive markers of kidney injury in critically ill patients, exerting G₁ cell-cycle arrest in renal tubular cells, which may be an inherent mechanism of early response to kidney insult [18]. On the other hand, studies in murine models have favored a mechanism of increased permeability, filtration, and impaired reabsorption, rather than stress-induced gene transcription [22]. Studies have focused on the assay of either urinary IGFBP-7 or the composite of urinary IGFBP-7 and TIMP-2 in the setting of AKI [23–25]. These novel molecules appear to be favorable biomarkers in predicting adverse outcomes, renal recovery, or the development and progression of CKD [26]. The utility of the IGFBP-7 and TIMP-2 assay in multiple myeloma is unknown, and our findings serve as a preliminary report on their relationship with renal impairment.

Interestingly, high IGFBP-7 expression in MM cells has been considered a marker of high-risk disease due to its association with poor survival and adverse chromosomal aberrations [27]. We observed that both serum and urinary IGFBP-7 are markedly higher in patients with RI. However, the significance and source of this molecule in circulation remains unclear. Moreover, IGFBP-7 levels were increased in patients remaining on maintenance chemotherapy and were reduced in patients with a history of stem cell transplant. IGFBP-7 may antagonize the inhibitory effects on myeloma survival promoted by bone morphogenetic proteins [27,28], which may provide a rationale for its relationship with tumor load and symptomatic disease.

IGFBP-7 appears to be secreted, mainly in the proximal tubule compartment, and may reflect an autocrine or paracrine response to prevent cellular proliferation following tissue injury [29]. It should be noted that the available data on the origin and source in renal compartment are preliminary and IGFBP-7 remains only a candidate molecule in the setting of nephropathy outside of acute care. Expression in the renal tissue may hold a relationship with primary disease (e.g., diabetic nephropathy) and is under investigation [30,31]. Although certain biomarkers can be conveniently extrapolated based on their utility in the general population, validation in diseases with a distinct mechanism of kidney injury is necessary [32].

NGAL is produced and released during granulocyte maturation in bone marrow by polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSCs). The dimer form is the major molecular form of free NGAL secreted by neutrophils and its overexpression is observed in blood cells from patients with all types of leukemia [33,34]. We observed that urinary NGAL is an independent predictor of glomerular filtration (based on CKD-EPI formulas for eGFR) and holds associations with several established prognostic markers of tumor burden (FLCs, albumin, β 2-microglobulin). In an effort to reduce the interreference of neutrophil production, our assay was based on the monomeric form of NGAL (that is specifically associated with tubular epithelial stress), rather than the dimeric molecule, with the renal tubular epithelium as the purported site of origin. After adjustment for age and disease characteristics, urinary NGAL, rather than IGFBP-7, was independently associated with eGFR and appears to be a robust predictor of RI. A recent meta-analysis underscores the relationship between NGAL and glomerular filtration in chronic kidney disease, particularly in more advanced stages [33]. One series on MM found serum NGAL and cystatin C to be very sensitive indicators of RI in incident cases of MM, which may be reflective of abnormal tubular and glomerular function. However, urinary molecules were not evaluated at the time [35]. According to some authors, urinary NGAL may be a more favorable marker of RI in MM than the serum concentrations. The rationale has been drawn from higher urinary NGAL concentrations in patients with renal involvement (as opposed to non-renal MM), correlations with eGFR and urinary FLC, and greater sensitivity for renal injury over serum NGAL [36]. NGAL levels may be elevated early in the asymptomatic stages of the spectrum of monoclonal gammopathy (as opposed to, e.g., cystatin C, which rises in symptomatic MM) [35]. Noteworthy, NGAL in different hematologic malignancies was associated with vascular endothelial growth factor (VEGF),

and soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in bone marrow [37]. Moreover, angiogenic switching is a key process during transition from premalignant asymptomatic MGUS to developed MM and is considered to predict MM progression. One of the stimulating MM-associated angiogenesis proteins is the junctional adhesion molecule-A (JAM-A), a potential target for future MM therapy [38]. Similarly, the IGFBPs family in the bone marrow microenvironment plays an important role in progression and treatment resistance in MM, though the extracellular IGF system in MGUS and MM did not include IGFBP-7 [39].

Interestingly, mechanisms involved in IGFBP-7 upregulation seem to be different than for NGAL, which may suggest that these two molecules are reflective of different pathways of response to kidney injury [29]. In our study, these two markers have been associated with eGFR independently, supporting the latter theory. This finding also suggests that combining biomarkers may be superior to a singular measure.

TIMP-2 is a novel molecular biomarker involved in tumorigenesis and development of MM by suppressing tumor cell proliferation and metastasis [40]. However, its increase was also observed in various nephropathies including diabetic, glomerulosclerosis, tubulointerstitial fibrosis, and vasculitis [40,41]. The distal tubule is a major source of TIMP-2 [29], though extra-renal sources related to the progression of myeloma are also possible.

Our data indicate that tubular injury biomarkers are interrelated, namely urinary IGFBP-7 and TIMP-2 with urinary cystatin C and urinary NGAL. We also observed significant correlations between IGFBP-7 concentrations in serum and urine but not for TIMP-2. We also noted similar patterns for the product of urinary IGFBP-7/TIMP-2, as well as the singular urinary IGFBP-7 assay. So far, the available data for TIMP-2/IGFBP-7 suggest its utility as a sensitive AKI biomarker [18,22–25]. In MM, the composite marker does not hold favorable value, which may stem from the involvement of TIMP-2 in pathogenesis, or the chronic character of injury in MM. The reported intercorrelations between tubular kidney injury biomarkers may indicate a future possibility of biomarker models to reflect the etiology and nephropathological diagnosis. Considering the three main types of paraprotein-related renal lesions in MM (MCN, amyloid light-chain (AL amyloidosis), and monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)), future studies assessing the relationship of biomarkers with biopsy evidence are of interest. Although we did not observe urinary TIMP-2 to correlate with eGFR or FLCs, other studies have focused on TIMPs in MIDD and AL amyloidosis, revealing different roles in pathogenesis, even though both diseases are caused by FLC deposition [42,43]. When investigating TIMP-2 as a kidney injury biomarker in myeloma, it is necessary to consider the involvement in tumorigenesis, disease progression, and formation of osteolytic lesions [44,45]. Indeed, increased production of TIMP-2 in bone marrow stromal cells may play a pivotal role in the development of osteolytic lesions in MM [46,47]. This may reflect weaker correlations of TIMP-2 with eGFR.

Due to the numerous processes involved in the pathogenesis and progression of MM and its kidney involvement, it is likely that a singular biomarker will be insufficient for an adequate understanding of ongoing tissue damage. Biomarker models based on several molecules accounting for the complexity of disease may prove to hold favorable diagnostic and prognostic value [48].

There are apparent limitations in the retrospective character of this single-center study, which involves a heterogenous population, and investigated established rather than incident cases of MM, which were subject to different treatment regimens. Moreover, in this study, we used the Multiple Myeloma International Staging System (ISS) instead of the Revised Multiple Myeloma International Staging System (R-ISS) due to limited results of chromosomal abnormalities performed by iFISH (15 patients out of the group of 124). The accessibility to proper treatment is limited; therefore, some patients are administered drug programs, which are not in line with mSMART tool (Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy) and do not include the need to define the genetic and biologic features of MM.

However, this study provides a wide array of data on the utility of novel tubular injury measures, and their relationship with clinically meaningful patient characteristics, which may allow for their future study and incorporation in models reflective of the processes ongoing in the myeloma kidney.

5. Conclusions

Urinary IGFBP-7 and NGAL monomer may be useful markers of tubular renal damage in patients with MM and may be considered as predicative of future chronic kidney development. Biomarker-based diagnostics may contribute to earlier treatment that may improve renal outcomes and life expectancy in MM.

Author Contributions: All authors have contributed substantially to the work reported. All authors critically revised the paper. Conceptualization, K.W., J.M., K.K., K.B., M.K., J.A.M., A.J.; Data curation, K.W., M.B., J.M., K.B., K.K., M.K., A.J., E.K.-Ż., P.D., R.D.; Formal analysis, K.W., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J., E.K.-Ż., M.Ż., P.D., P.M., R.D.; Funding acquisition, K.K. Investigation, Methodology, K.W., M.B., P.G., P.M., P.D., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J.; Software, P.D., K.B.; Supervision, A.J., J.M., J.A.M., R.D., K.K.; Validation, K.W., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J.; Visualization, K.W., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J.; Writing—original draft, K.W., J.M., K.B., K.K., M.K., P.G., J.A.M., R.D.; Writing—review and editing, J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J., M.Ż., P.D., R.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by a statutory grant from the Jagiellonian University Medical College (N41/DBS/000193; to K.K.).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee: Bioethics Committee of the Jagiellonian University (protocol code 1072.6120.248.2017, date of approval: 30 November 2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data is available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: This study was conducted with the use of equipment purchased by Medical University of Białystok as part of the RPOWP 2007–2013 funding, Priority I, Axis 1.1, contract No. UDA-RPPD.01.01.00-20-001/15-00 dated 26 June 2015.

Conflicts of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Abbreviations

AKI	Acute Kidney Injury
autoPBSCT	Autologous Peripheral. Blood Stem Cell Transplantation
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CR	Complete Response
Ig	Immunoglobulin
ISS	International Staging System
IQR	interquartile range
MM	Directory of open access journals
PD	Progressive Disease
PR	Partial Response
SD	Stable Disease
Cr	Creatinine
CysC	cystatin C
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FLC	free light chains
IGFBP-7	insulin-like growth factor-binding protein 7
IQR	interquartile range

LC	light chains
NA	not applicable
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
TIMP-2	tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance
SMM	Smoldering multiple myeloma

References

- Tureson, I.; Bjorkholm, M.; Blimark, C.H.; Kristinsson, S.; Velez, R.; Landgren, O. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur. J. Haematol.* **2018**, *101*, 237–244. [\[CrossRef\]](#)
- Mohty, M.; Cavo, M.; Fink, L.; Gonzalez-McQuire, S.; Leleu, H.; Mateos, M.V.; Raab, M.S.; Schoen, P.; Yong, K. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. *Eur. J. Haematol.* **2019**, *103*, 107–115. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nasr, S.H.; Valery, A.M.; Sethi, S.; Fidler, M.E.; Cornell, L.D.; Gertz, M.A.; Lacy, M.; Dispenzieri, A.; Rajkumar, S.V.; Kyle, R.A.; et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am. J. Kidney Dis.* **2012**, *59*, 786–794. [\[CrossRef\]](#)
- Sprangers, B. Aetiology and management of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2018**, *33*, 722–724. [\[CrossRef\]](#)
- Knudsen, L.M.; Hippe, E.; Hjorth, M.; Holmberg, E.; Westin, J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—A demographic study of 1353 patients. *Eur. J. Haematol.* **1994**, *53*, 207–212. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Haynes, R.J.; Read, S.; Collins, G.P.; Darby, S.C.; Winearls, C.G. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: A 20-year experience from a single centre. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2010**, *25*, 419–426. [\[CrossRef\]](#)
- Tsakiris, D.J.; Stel, V.S.; Finne, P.; Fraser, E.; Heaf, J.; de Meester, J.; Schmaldienst, S.; Dekker, F.; Verrina, E.; Jager, K.J. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: An ERA-EDTA Registry study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2010**, *25*, 1200–1206. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Knudsen, L.M.; Hjorth, M.; Hippe, E. Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur. J. Haematol.* **2000**, *65*, 175–181. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Dimopoulos, M.A.; Delimpasi, S.; Katodritou, E.; Vassou, A.; Kyrtsonis, M.C.; Repousis, P.; Kartasis, Z.; Parchaidou, A.; Michael, M.; Michalis, E.; et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann. Oncol.* **2014**, *25*, 195–200. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Uttervall, K.; Duru, A.D.; Lund, J.; Liwing, J.; Gahrton, G.; Holmberg, E.; Aschan, J.; Alici, E.; Nahi, H. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e101819. [\[CrossRef\]](#)
- Coriu, D.; Dytfield, D.; Niepel, D.; Spicka, I.; Markuljak, I.; Mihaylov, G.; Ostojic-Kolonic, S.; Fink, L.; Toka, K.S.; Björklöf, K. Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2018**, *128*, 500–511. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hus, I.; Walter-Croneck, A.; Masternak, A.; Jurczyszyn, A.; Usnarska-Zubikiewicz, L.; Bołkun, Ł.; Druzd-Sitek, A.; Rymko, M.; Łętowska, J.; Lech-Marañda, E.; et al. Real-life experience with bortezomib-based regimens in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma and comorbidities: A Polish retrospective multicenter study. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2017**, *127*, 765–774. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Finkel, K.W.; Cohen, E.P.; Shirali, A.; Abudayyeh, A. Paraprotein-Related Kidney Disease: Evaluation and Treatment of Myeloma Cast Nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *11*, 2273–2279. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Batko, K.; Malyszko, J.; Jurczyszyn, A.; Vesole, D.H.; Gertz, M.A.; Leleu, X.; Suska, A.; Krzanowski, M.; Sułowicz, W.; Malyszko, J.S.; et al. The clinical implication of monoclonal gammopathies: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and of renal significance. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2019**, *34*, 1440–1452. [\[CrossRef\]](#)
- Hutchison, C.A.; Batuman, V.; Behrens, J.; Bridoux, F.; Sirac, C.; Dispenzieri, A.; Herrera, G.A.; Lachmann, H.; Sanders, P.W. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat. Rev. Nephrol.* **2011**, *8*, 43–51. [\[CrossRef\]](#)
- Yadav, P.; Sathick, I.J.; Leung, N.; Brown, E.E.; Cook, M.; Sanders, P.W.; Cockwell, P. Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy—a multicentre study. *Blood Cancer J.* **2020**, *10*, 28. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Wozniowicz, K.; Vesole, D.H.; Malyszko, J.; Batko, K.; Jurczyszyn, A.; Koc-Zórawska, E.; Krzanowski, M.; Malyszko, J.S.; Żórawski, M.; Waszczuk-Gajda, A.; et al. New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1652. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kashani, K.; Al-Khafaji, A.; Ardiles, T.; Artigas, A.; Bagshaw, S.M.; Bell, M.; Bihorac, A.; Birkhahn, R.; Cely, C.M.; Chawla, L.S.; et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit. Care* **2013**, *17*, R25. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Dittmann, K.; Wallaschofski, H.; Rettig, R.; Stracke, S.; Endlich, K.; Völzke, H.; Nauck, M. Association between serum insulin-like growth factor I or IGF-binding protein 3 and estimated glomerular filtration rate: Results of a population-based sample. *BMC Nephrol.* **2012**, *13*, 169. [\[CrossRef\]](#)








20. Walk, J.C.; Ayati, B.P.; Holstein, S.A. Modeling the Effects of Multiple Myeloma on Kidney Function. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* **2013**, *3*, 1–150.
22. Johnson, A.C.M.; Zager, R.A. Mechanisms Underlying Increased TIMP2 and IGFBP7 Urinary Excretion in Experimental AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *29*, 2157–2167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Cuartero, M.; Ballús, J.; Sabater, J.; Pérez, X.; Nin, N.; Ordonez-Llanos, J.; Betbesé, A.J. Cell-cycle arrest biomarkers in urine to predict acute kidney injury in septic and non-septic critically ill patients. *Ann. Intensive Care* **2017**, *7*, 92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Di Leo, L.; Nalesso, F.; Garzotto, F.; Xie, Y.; Yang, B.; Virzi, G.M.; Passannante, A.; Bonato, R.; Carta, M.; Giavarina, D.; et al. Predicting Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit Patients: The Role of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 Biomarkers. *Blood Purif.* **2018**, *45*, 270–277. [[CrossRef](#)]
25. Liu, C.; Lu, X.; Mao, Z.; Kang, H.; Liu, H.; Pan, L.; Hu, J.; Wang, L.; Zhou, F. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine* **2017**, *96*, e7484. [[CrossRef](#)]
26. Cho, W.Y.; Lim, S.Y.; Yang, J.H.; Oh, S.W.; Kim, M.G.; Jo, S.K. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 as biomarkers of patients with established acute kidney injury. *Korean J. Intern. Med.* **2020**, *35*, 662–671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bolomsky, A.; Hose, D.; Schreder, M.; Seckinger, A.; Lipp, S.; Klein, B.; Heintel, D.; Ludwig, H.; Zojer, N. Insulin like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) expression is linked to poor prognosis but may protect from bone disease in multiple myeloma. *J. Hematol. Oncol.* **2015**, *8*, 10. [[CrossRef](#)]
28. Holien, T.; Våtsveen, T.K.; Hella, H.; Rampa, C.; Brede, G.; Grøseth, L.A.; Rekvig, M.; Børset, M.; Standal, T.; Waage, A.; et al. Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in multiple myeloma cells by Smad-dependent repression of MYC. *Leukemia* **2012**, *26*, 1073–1080. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Emlet, D.R.; Pastor-Soler, N.; Marciszyn, A.; Wen, X.; Gomez, H.; Humphries, W.H.; Morrisroe, S.; Volpe, J.K.; Kellum, J.A. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney tubule cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2017**, *312*, F284–F296. [[CrossRef](#)]
30. López-Bermejo, A.; Khosravi, J.; Ricart, W.; Castro, A.; Hwa, V.; Pratt, K.L.; Casamitjana, R.; Rosenfeld, R.G.; Fernández-Real, J.M. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-Related Protein 1 (IGFBP-rP1/MAC25) Is Linked to Endothelial-Dependent Vasodilation in High-Ferritin Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **2007**, *30*, 1615–1617. [[CrossRef](#)]
31. Watanabe, J.; Takiyama, Y.; Honjyo, J.; Makino, Y.; Fujita, Y.; Tateno, M.; Haneda, M. Role of IGFBP7 in Diabetic Nephropathy: TGF- β 1 Induces IGFBP7 via Smad2/4 in Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0150897. [[CrossRef](#)]
32. Banaszkiwicz, M.; Małyszko, J.; Vesole, D.H.; Wozniowiczka, K.; Jurczyszyn, A.; Żórawski, M.; Krzanowski, M.; Małyszko, J.; Batko, K.; Kuźniewski, M.; et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1828. [[CrossRef](#)]
33. Guo, L.; Zhao, Y.; Yong, Z.; Zhao, W. Evaluation value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the renal dysfunction of patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Aging Med.* **2018**, *1*, 185–196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Bauvois, B.; Susin, S.A. Revisiting Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Cancer: Saint or Sinner? *Cancers* **2018**, *10*, 336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Papassotiropoulos, G.P.; Kastritis, E.; Gkotszamanidou, M.; Christoulas, D.; Eleutherakis-Papaiakovou, E.; Migkou, M.; Gavriatopoulou, M.; Roussou, M.; Margeli, A.; Papassotiropoulos, I.; et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Are Sensitive Markers of Renal Injury in Patients with Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **2016**, *16*, 29–35. [[CrossRef](#)]
36. Du, W.; Shen, T.; Li, H.; Liu, Y.; He, L.; Tan, L.; Hu, M. Urinary NGAL for the diagnosis of the renal injury from multiple myeloma. *Cancer Biomark. Sect. Dis. Mark.* **2017**, *18*, 41–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Cho, C.H.; Cha, J. Analysis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, vascular endothelial growth factor, and soluble receptor for advanced glycation end-products in bone marrow supernatant in hematologic malignancies. *Clin. Biochem.* **2020**, *80*, 19–24. [[CrossRef](#)]
38. Solimando, A.G.; Da Vià, M.C.; Leone, P.; Borrelli, P.; Croci, G.A.; Tabares, P.; Brandl, A.; Di Lernia, G.; Bianchi, F.P.; Tafuri, S.; et al. Halting the vicious cycle within the multiple myeloma ecosystem: Blocking JAM-A on bone marrow endothelial cells restores angiogenic homeostasis and suppresses tumor progression. *Haematologica* **2021**, *106*, 1943–1956. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Bieghs, L.; Brohus, M.; Kristensen, I.B.; Kristensen, I.B.; Abildgaard, N.; Bøgsted, M.; Johnsen, H.E.; Conover, C.A.; De Bruyne, E.; Vanderkerken, K.; et al. Abnormal IGF-Binding Protein Profile in the Bone Marrow of Multiple Myeloma Patients. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0154256. [[CrossRef](#)]
40. Zakiyanov, O.; Kalousová, M.; Zima, T.; Tesaf, V. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. *Kidney Blood Press. Res.* **2019**, *44*, 298–330. [[CrossRef](#)]
41. Mora-Gutiérrez, J.M.; Rodríguez, J.A.; Fernández-Seara, M.A.; Orbe, J.; Escalada, F.J.; Soler, M.J.; Slon Roblero, M.F.; Riera, M.; Páramo, J.A.; Garcia-Fernandez, N. MMP-10 is Increased in Early Stage Diabetic Kidney Disease and can be Reduced by Renin-Angiotensin System Blockade. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 26. [[CrossRef](#)]
42. Müller, D.; Roessner, A.; Röcken, C. Distribution pattern of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, and 9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2, and alpha 2-macroglobulin in cases of generalized AA- and AL amyloidosis. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* **2000**, *437*, 521–527. [[CrossRef](#)]

43. Keeling, J.; Herrera, G.A. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int.* **2005**, *68*, 1590–1603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Yaccoby, S. Advances in the understanding of myeloma bone disease and tumour growth. *Br. J. Haematol.* **2010**, *149*, 311–321. [[CrossRef](#)]
45. Urbaniak-Kujda, D.; Kapelko-Slowik, K.; Prajs, I.; Dybko, J.; Wolowiec, D.; Biernat, M.; Slowik, M.; Kuliczkowski, K. Increased expression of metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 (TIMP-1, TIMP-2), and EMMPRIN (CD147) in multiple myeloma. *Hematology* **2016**, *21*, 26–33. [[CrossRef](#)]
46. Zdzisińska, B.; Walter-Croneck, A.; Kandefer-Szerszeń, M. Matrix metalloproteinases-1 and -2, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 production is abnormal in bone marrow stromal cells of multiple myeloma patients. *Leuk. Res.* **2008**, *32*, 1763–1769. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Hose, D.; Moreaux, J.; Meissner, T.; Seckinger, A.; Goldschmidt, H.; Benner, A.; Mahtouk, K.; Hillengass, J.; Rème, T.; De Vos, J.; et al. Induction of angiogenesis by normal and malignant plasma cells. *Blood* **2009**, *114*, 128–143. [[CrossRef](#)]
48. Batko, K.; Krzanowski, M.; Gajda, M.; Dumnicka, P.; Pietrzycka, A.; Fedak, D.; Wozniwodzka, K.; Gołasa, P.; Kuźniewski, M.; Litwin, J.A.; et al. Proteoglycan/glycosaminoglycan and collagen content in the arterial wall of patients with end-stage renal disease: New indicators of vascular disease. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2019**, *129*, 781–789. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

7.3 Transgelin-2 in multiple myeloma: a new marker of renal impairment?

Article

Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?

 Karolina Woziwodzka ¹, Jolanta Małyszko ² , Ewa Koc-Żórawska ³ , Marcin Żórawski ⁴ , Paulina Dumnicka ⁵ 
 Artur Jurchyszyn ⁶, Krzysztof Batko ¹, Paulina Mazur ⁵ , Małgorzata Banaszkiewicz ¹, Marcin Krzanowski ¹,
 Paulina Gołasa ¹, Jacek A. Małyszko ⁷, Ryszard Drożdż ⁵  and Katarzyna Krzanowska ^{1,*} 
¹ Chair and Department of Nephrology, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Kraków, Poland; woziwodzka.karolina@gmail.com (K.W.); batko.krzysztof@gmail.com (K.B.); mbanaszkiewicz92@gmail.com (M.B.); mkrzanowski@op.pl (M.K.); paulinagolasa1@gmail.com (P.G.)

² Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; jomal@poczta.onet.pl

³ Second Department of Nephrology and Hypertension with Dialysis Unit, Medical University of Białystok, 15-276 Białystok, Poland; ewakoczorowska@wp.pl

⁴ Department of Clinical Medicine, Medical University of Białystok, 15-254 Białystok, Poland; mzorawski@wp.pl

⁵ Department of Medical Diagnostics, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Kraków, Poland; paulina.dumnicka@uj.edu.pl (P.D.); paulina.pater@uj.edu.pl (P.M.); rysard.drozd@uj.edu.pl (R.D.)

⁶ Chair and Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, 31-501 Kraków, Poland; mmjurchy@cyf-kr.edu.pl

⁷ First Department of Nephrology and Transplantology with Dialysis Unit, Medical University of Białystok, 15-540 Białystok, Poland; jacek.malyszko@umb.edu.pl

* Correspondence: kasajanda@op.pl; Tel.: +48-124002850



Citation: Woziwodzka, K.; Małyszko, J.; Koc-Żórawska, E.; Żórawski, M.; Dumnicka, P.; Jurchyszyn, A.; Batko, K.; Mazur, P.; Banaszkiewicz, M.; Krzanowski, M.; et al. Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment? *Molecules* **2022**, *27*, 79. <https://doi.org/10.3390/molecules27010079>

Received: 14 November 2021

Accepted: 21 December 2021

Published: 23 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Transgelin is a 22-kDa protein involved in cytoskeletal organization and expressed in smooth muscle tissue. According to animal studies, it is a potential mediator of kidney injury and fibrosis, and moreover, its role in tumorigenesis is emerging in a variety of cancers. The study included 126 ambulatory patients with multiple myeloma (MM). Serum transgelin-2 concentrations were measured by enzyme-linked immunoassay. We evaluated associations between baseline transgelin and kidney function (serum creatinine, estimated glomerular filtration rate—eGFR, urinary markers of tubular injury: cystatin-C, neutrophil gelatinase associated lipocalin—NGAL monomer, cell cycle arrest biomarkers IGFBP-7 and TIMP-2) and markers of MM burden. Baseline serum transgelin was also evaluated as a predictor of kidney function after a follow-up of 27 months from the start of the study. Significant correlations were detected between serum transgelin-2 and serum creatinine ($R = 0.29$; $p = 0.001$) and eGFR ($R = -0.25$; $p = 0.007$). Transgelin significantly correlated with serum free light chains lambda ($R = 0.18$; $p = 0.047$) and serum periostin ($R = -0.22$; $p = 0.013$), after exclusion of smoldering MM patients. Patients with decreasing eGFR had higher transgelin levels (median 106.6 versus 83.9 ng/mL), although the difference was marginally significant ($p = 0.05$). However, baseline transgelin positively correlated with serum creatinine after the follow-up period ($R = 0.37$; $p < 0.001$) and negatively correlated with eGFR after the follow-up period ($R = -0.33$; $p < 0.001$). Moreover, higher baseline serum transgelin ($\beta = -0.11 \pm 0.05$; $p = 0.032$) significantly predicted lower eGFR values after the follow-up period, irrespective of baseline eGFR and follow-up duration. Our study shows for the first time that elevated serum transgelin is negatively associated with glomerular filtration in MM and predicts a decline in renal function over long-term follow-up.

Keywords: multiple myeloma; transgelin; tubular kidney injury; biomarker

1. Introduction

According to the Global Burden of Disease 2016 study, the worldwide age-standardized incidence and death rate of multiple myeloma (MM) are estimated at 2.1 and 1.5 per 100,000 individuals, respectively. The highest incidence is observed in Australasia, North

America and Western Europe, while between 1990 and 2016, the numbers of new cases and deaths were increasing [1]. MM is a proliferative plasma cell disorder that is more prevalent in the aging population and presents itself with characteristic features of organ involvement: bone lesions, anemia, renal insufficiency, hypercalcemia and specific malignancy biomarkers (plasma cell clonality $\geq 60\%$, involved to uninvolved serum free light chains (FLCs) ≥ 100 and >1 focal lesion on magnetic resonance imaging) [2]. Evidence of clonal plasma cell percentage of $\geq 10\%$ in bone marrow or biopsy-proven plasmacytoma is necessary to define a case of MM [2]. Kidney involvement in MM is common (close to one fourth of patients) and can carry a poor prognosis, particularly if renal function does not recover [3–5]. Irreversible renal failure is less frequent, but may be present in up to 8% of patients [3]. Severe renal failure is a deleterious condition with a high risk of early death and is one of the major culprits of early mortality [6,7]. A low treatment response rate and a median survival of 3–4 months was observed prior to the emergence of modern myeloma therapies [8–10]. Chemotherapy response and severity of renal failure are independent predictors of survival, which highlights the importance of early and efficacious treatment targeting the plasma cell clone to prevent renal damage [3]. Reversibility of renal failure may be as significant as the response to chemotherapy in terms of prognosis [9], although recent studies have shown that even if reversal is achieved, the outcomes are inferior to patients with normal renal function at baseline [11]. Renal insufficiency is considered reversible in about 50% of cases in some reports [8,9]. With the advent of novel drugs (e.g., proteasome inhibitors), prognosis for MM patients with renal insufficiency has remarkably improved [7,11–16].

In clinical routine, the laboratory assessment of renal function usually largely relies on serum creatinine measurements used to estimate the glomerular filtration rates. However, routinely available diagnostic measures (e.g., serum creatinine) are subject to several caveats and do not always allow for early and reliable prediction of ongoing renal damage [17]. Serum creatinine concentrations should be interpreted with the awareness of confounding factors such as (1) prerenal azotemia, (2) production rate dependent on individual and clinical characteristics, i.e., age, gender, muscle mass, and medication use, (3) late rise in up to 72 h following injury, (4) large “renal reserve”, and (5) concomitant diseases (e.g., sepsis, liver disease, muscle wasting). Therefore, serum creatinine may not adequately reflect the actual fall in glomerular filtration. Novel biomarkers that will aid clinicians in predicting renal injury and chronic kidney disease development are of high interest. Research to identify renal injury (RI) mediators or markers in the specific context of myeloma is warranted as it may also aid efforts to create models, including different pathophysiological processes leading to RI in MM patients (i.e., tubulitis vs glomerulonephritis).

Transgelin-2 (SM22), a cytoskeletal actin-binding protein involved in differentiation of smooth muscle cells, osteoblasts and adipocytes, is present in fibroblasts, some epithelial cells, immune cells (as the only one from transgelin family proteins), bone marrow cells or stem cells [18]. Basic function of transgelin-2 is participation in cytoskeleton remodeling via its effect on actin regulation. Moreover, transgelin is involved in bone marrow mesenchymal stem cell (MSC) proliferation and differentiation. Recent studies report dysregulation of SM22 in different malignancies and emphasize its role in cancer development and progression. According to available data, apart from its oncogenic role in solid tumors, SM22 is also upregulated in leukemia and lymphoma cell lines and takes part in B-cell lymphoma development [19]. Interestingly, transgelin-2 overexpression may be associated with chemotherapy resistance [20].

Furthermore, transgelin-2 was found to be a marker of interstitial fibrosis, glomerulosclerosis and renal damage [21]. Its upregulation depends on the etiology of the disease in various cells (glomerular parietal or visceral, or tubular interstitial cells) and elevated expression was detected in both glomerular and tubulointerstitial injury.

The aim of our study was to evaluate serum transgelin as a potential marker of renal impairment in patients with MM. We hypothesized that increased serum concentrations of transgelin may be related to irreversible renal insufficiency in this disease.

2. Results

2.1. Characteristics of the Studied Group

Our prospective observational study included 126 patients with MM, recruited during ambulatory control visits at the Departments of Hematology of the University Hospital in Kraków, Poland. A total of 73 women and 53 men were included, aged 29 to 90 years (Table 1). Symptomatic MM was diagnosed in 119 patients, the majority of whom were in ISS stage I. The remaining seven patients had smoldering MM. Most patients underwent at least one line of chemotherapy before the start of the study and roughly half of the group received maintenance treatment at baseline (Table 1). A history of acute kidney injury was positive in eight (6%) patients.

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study group.

Characteristic	Results in the Studied MM Patients (n = 126)
Mean age (standard deviation), years	67 (10)
Male sex, n (%)	53 (42)
Median time since diagnosis (Q1; Q3), months	30 (14; 63)
Smoldering MM, n (%)	7 (6)
ISS:	
stage I, n (%)	84 (67)
stage II, n (%)	20 (16)
stage III, n (%)	15 (12)
Immunofixation:	
IgG, n (%)	92 (73)
IgM, n (%)	2 (2)
IgA, n (%)	23 (18)
κ, n (%)	79 (63)
λ, n (%)	44 (35)
free light chains, n (%)	18 (14)
biclonal, n (%)	5 (4)
non-secretory, n (%)	5 (4)
Disease state:	
CR, n (%)	41 (33)
PR, n (%)	48 (38)
SD, n (%)	9 (7)
PD, n (%)	28 (22)
On maintenance treatment, n (%)	61 (48)
Prior treatment:	
none, n (%)	8 (6)
1 line, n (%)	35 (28)
2 or more lines, n (%)	83 (66)
History of auto-PBSCT, n (%)	57 (45)
Anemia, n (%)	25 (20)
Bone lesions, n (%)	77 (61)
History of AKI, n (%)	8 (6)

AKI, acute kidney injury; CR, complete response; Ig, immunoglobulin; ISS, International Staging System; MM, multiple myeloma; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; Q1, lower quartile; Q3, upper quartile

Mean baseline eGFR (CKD-EPI_{Cr}) was 74 (SD: 24) mL/min/1.73 m² and 29 (23%) patients had eGFR <60 mL/min/1.73 m² (Table 2). eGFR was above 60 mL/min/1.73 m² in 97 patients (77%), between 30 and 60 mL/min/1.73 m² in 18 patients (14%) and below 30 mL/min/1.73 m² in 11 patients (9%). The selected laboratory test results in the studied group are shown in Table 2. As compared to a control group of 32 healthy volunteers (16 men and 16 women aged 29–74 years), the studied MM patients presented with significantly higher serum concentrations of transgelin and interleukin 6, and higher urinary

concentrations of IGFBP-7 and TIMP-2 (Table 2). Although the age range of healthy controls was matched with the age range of patients, the mean age was lower in the control group (50 versus 67 years, $p < 0.001$). However, serum transgelin remained higher in patients than in controls after adjustment for the age difference ($p = 0.034$). The sex distribution in the study and control groups was similar ($p = 0.4$).

Table 2. Baseline results of laboratory tests in the studied group in comparison to reference ranges used in the study center for routine laboratory tests or values observed in 32 healthy controls for non-standard laboratory tests (^c). Data are shown as mean (standard deviation) or median (lower; upper quartile) unless otherwise stated.

Laboratory Test	Results in MM Patients ($n = 126$)	Reference Range or Results in Healthy Controls ($n = 32$)
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	78 (67; 98)	F: 44–80; M: 62–106
eGFR (CKD-EPI _{Cr}), $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$	73 (62; 91)	≥ 90
eGFR (CKD-EPI _{Cr}) $< 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, n (%)	29 (23)	-
eGFR (CKD-EPI _{Cr-CysC}), $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$	76 (27)	≥ 90
Uric acid, $\mu\text{mol/L}$	289 (81)	F: 143–340; M: 202–416
Albumin, g/L	42.0 (4.7)	35–52
$\beta 2$ -microglobulin, mg/L	2.54 (2.10; 3.63)	1.09–2.53
Involved serum FLC, mg/L	29.6 (16.3; 100.0)	κ : 6.7–22.4; λ : 8.3–27.0
Involved urine LC, mg/L	6.8 (6.3; 30.0)	κ : < 7.09 ; λ : < 3.89
White blood cell count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	6.12 (4.89; 7.25)	4.0–10.0
Hemoglobin, g/dL	12.6 (1.7)	F: 11–15; M: 12–17
Platelet count, $\times 10^3/\mu\text{L}$	172 (143; 213)	125–340
Lactate dehydrogenase, U/L	355 (303; 404)	240–480
Interleukin 6, pg/mL ^a	2.97 (1.61; 6.00)	1.51 (1.07; 2.05) ^{c*}
Ferritin, $\mu\text{g}/\text{L}$ ^b	164 (63; 414)	13–400
Hepcidin, ng/mL ^a	28.8 (16.5; 44.6)	27.1 (20.0; 37.2) ^c
Alanine aminotransferase, U/L	21 (16; 29)	F: 5–33; M: 5–41
Aspartate aminotransferase, U/L	21 (17; 27)	F: 5–32; M: 5–40
Transgelin, ng/mL	84.1 (65.4; 116.4)	69.3 (56.8–90.4) ^{c*}
Periostin, pmol/L	1133 (798; 1663)	1176 (995–1455) ^c
Proteinuria, n (%)	24 (19)	-
Urine IGFBP-7, ng/mL	5.19 (2.24; 12.74)	2.65 (1.36–5.75) ^{c*}
Urine TIMP-2, ng/mL	2.60 (0.48; 8.78)	1.08 (0.15; 2.35) ^{c*}
Urine cystatin C, ng/mL	42.6 (16.3; 86.5)	46.7 (26.5–64.3) ^c
Urine NGAL monomer, ng/mL	9.23 (4.42; 26.8)	9.06 (4.73–11.86) ^c

^a available in a subgroup of 73 patients; ^b available in a subgroup of 82 patients; ^c median (lower; upper quartile) in a control group of 32 healthy volunteers; * $p < 0.05$ for the comparison between MM patients and healthy controls CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation based on serum creatinine (Cr) or serum creatinine and cystatin C (Cr-CysC); eGFR, estimated glomerular filtration rate; FLC, free immunoglobulin light chains; IGFBP-7, insulin-like growth factor-binding protein-7; LC, immunoglobulin light chains; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TIMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-2.

2.2. Variables Associated with Serum Transgelin at Baseline

Median serum transgelin in the whole studied group was 84.1 ng/mL (Table 2). Transgelin concentrations were higher in men (median 96.2 versus 78.8 ng/mL ; Figure 1A), in patients with smoldering MM (median 149.2 versus 82.4 ng/mL ; $p = 0.003$; Figure 1B) and in treatment-naïve patients (median 145.2 versus 82.5 ng/mL ; $p = 0.014$; Figure 1C); however, the majority of patients with smoldering MM (5 out of 7) and treatment-naïve patients (6 out of 8) were men. Of interest, serum transgelin was higher in healthy women than in men (control group; median 83.4 vs 60.5 ng/mL , respectively; $p = 0.011$).

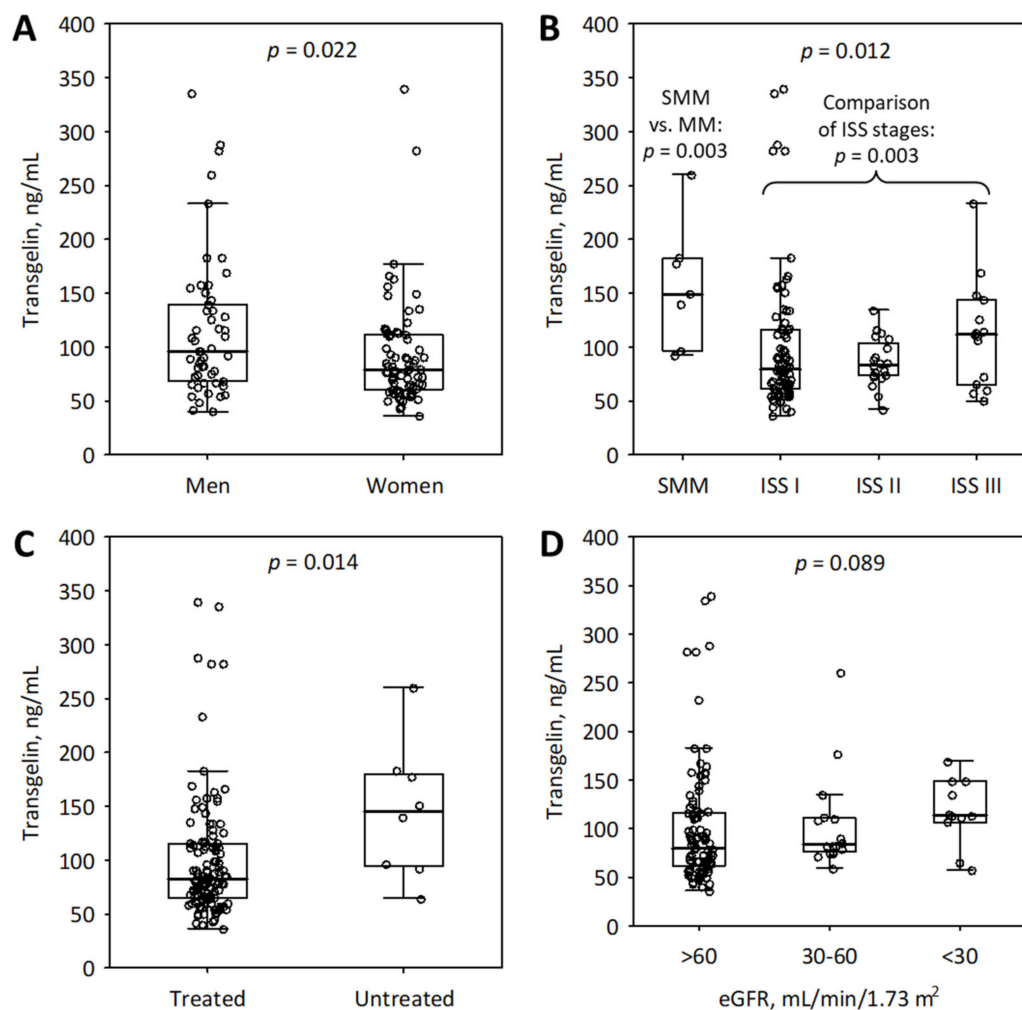


Figure 1. Associations between serum transgelin and sex (A), MM stage (B), previous treatment (C), and eGFR category (D) among the studied group of 126 patients with MM. Data are shown as median (central line), interquartile range (box), non-outlier range (whiskers); circles represent raw data. ISS, International Staging System; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MM, multiple myeloma; SMM, smoldering MM.

For patients who had received any MM treatment before entering the study, there was no correlation between serum transgelin and the number of prior treatment lines ($R = -0.10$; $p = 0.3$). Patients on the maintenance treatment had non-significantly lower serum transgelin than those treatment-naïve (median 77.4 versus 91.0 ng/mL; $p = 0.051$). Treatment regimens included lenalidomide in 25 patients (20%), bortezomib in 21 (17%), thalidomide in 15 (12%), cyclophosphamide in 8 (6%), and melphalan in 3 (2%); steroids were used in 58 (46%) of patients. We did not observe any significant differences in serum transgelin concentrations between patients treated versus untreated with particular drugs ($p > 0.05$ for all comparisons). Transgelin levels did not differ according to ISS stage ($p = 0.3$; Figure 1B) or disease status (complete or partial response, stable disease or progressive disease; $p = 0.2$). Serum transgelin in patients with $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m² did not differ significantly from the levels observed in those with higher eGFR (median 106.6 versus 79.7 ng/mL; $p = 0.057$; Figure 1D). The presence of proteinuria was not associated with serum transgelin ($p = 0.3$).

Significant correlations were detected between transgelin and serum creatinine ($R = 0.29$; $p = 0.001$), eGFR (CKD-EPI_{Cr}) ($R = -0.25$; $p = 0.007$), uric acid ($R = 0.19$; $p = 0.036$), alanine ($R = 0.18$; $p = 0.048$) and aspartate ($R = 0.26$; $p = 0.003$) aminotransferases, ferritin ($R = -0.22$; $p = 0.049$), hepcidin ($R = -0.25$; $p = 0.033$), and urine cystatin C ($R = 0.19$; $p = 0.042$). More-

over, after exclusion of patients with smoldering MM, transgelin significantly correlated with serum FLC lambda ($R = 0.18$; $p = 0.047$) and serum periostin ($R = -0.22$; $p = 0.013$). In multiple forward stepwise regression, uric acid was identified as the only independent predictor of serum transgelin ($\beta = 0.31$; standard error = 0.13; $p = 0.023$).

2.3. The Association between Serum Transgelin and Renal Function after the Follow-Up Period

The follow-up data were collected for 27 months from the start of the study. A total of 23 patients (18%) died during the study period, including 12 due to MM, 7 due to infection, and 3 due to undefined reasons. The median observation time was 21 (15; 24) months. At the end of the follow-up period, eGFR was lower in 47 (37%) of patients and increased or remained unchanged in 71 (56%) patients. No follow-up data were available for eight patients (6%). The patients in whom eGFR decreased tended to present higher baseline transgelin as compared to those with no change or an increase in eGFR values (median 106.6 versus 83.9 ng/mL; $p = 0.051$; Figure 2).

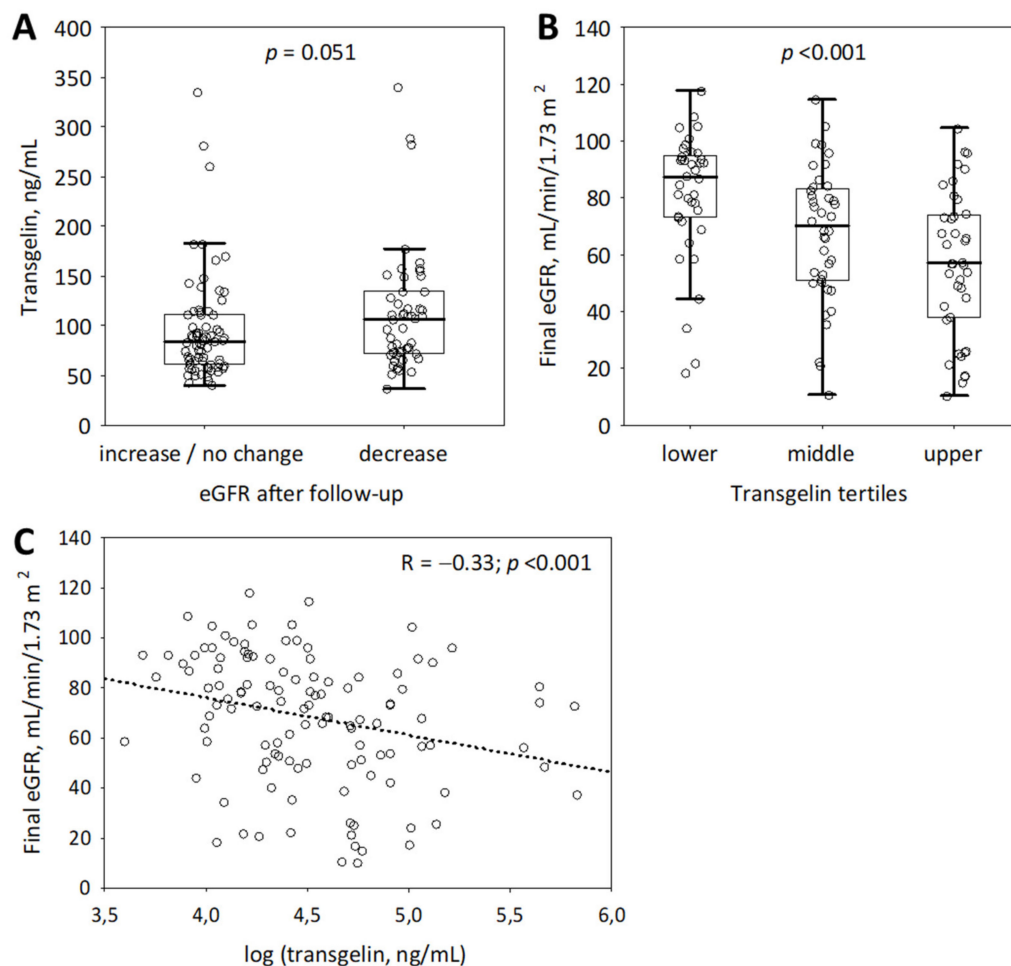


Figure 2. Associations between baseline serum transgelin and final eGFR (CKD-EPI_{Cr}) values in the group of 126 patients with MM: baseline transgelin by eGFR changes (no change or decrease versus increase during the observation period; (A)); final eGFR values by transgelin tertiles (the tertiles' boundaries were 71.0 and 110.6 ng/mL; (B) and the correlation between baseline transgelin and final eGFR (C). Data on panels (A,B) are shown as median (central line), interquartile range (box), non-outlier range (whiskers); circles represent raw data. CKD-EPI_{Cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation based on serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MM, multiple myeloma.

However, baseline transgelin positively correlated with serum creatinine after followup ($R = 0.37$; $p < 0.001$) and negatively correlated with eGFR after follow-up ($R = -0.33$; $p < 0.001$; Figure 2). Moreover, higher baseline serum transgelin significantly predicted lower eGFR values after the follow-up period, independently of baseline eGFR, urinary concentrations of tubular injury markers (NGAL monomer and IGFBP-7), sex, age, prior treatment, treatment response and observation duration (Table 3). Moreover, transgelin values in the upper tertile (i.e., above 110.6 ng/mL) were independently associated with lower eGFR at the end of observation (Figure 2; Table 3). Although baseline uNGAL ($R = -0.31$; $p < 0.001$) and uIGFBP-7 ($R = -0.35$; $p < 0.001$) were also significantly associated with final eGFR, these associations did not prove to be independent of other predictors, including baseline eGFR (Table 3).

Table 3. Linear regression models to predict eGFR (CKD-EPI_{Cr}) values at the end of observation (median follow-up of 21 months) among 126 patients with MM. In Model 1, serum transgelin was included as a continuous variable after log-transformation, while in Model 2, serum transgelin was

Independent Variable	Model 1		Model 2	
	Beta ± SE	p-Value	Beta ± SE	p-Value
Baseline eGFR	0.75 ± 0.07	<0.001	0.71 ± 0.07	<0.001
log (baseline transgelin)	−0.14 ± 0.05	0.011	not included	
Transgelin tertiles:				
lower			reference	-
middle	not included		−0.07 ± 0.06	0.3
upper			−0.20 ± 0.07	0.003
log (urine NGAL monomer)	−0.05 ± 0.06	0.4	−0.06 ± 0.06	0.4
log (urine IGFBP-7)	−0.01 ± 0.06	0.9	−0.01 ± 0.06	0.9
Adjusted R ² for the model	0.72	<0.001	0.72	<0.001

Both models were additionally adjusted for sex, age, prior treatment, treatment response (complete or partial response, stable disease or progressive disease) and observation duration. The results are reported as standardized correlation coefficient (beta) and standard error (SE).

By using simple Cox regression, we did not observe any association between serum transgelin and overall- or MM-specific survival, neither in the entire study group, nor after exclusion of patients with smoldering MM ($p > 0.5$ in all cases).

3. Discussion

Recent findings suggest that transgelin may be a potential player in fibrosis and a marker of kidney injury. It has been investigated in various kidney diseases [22–27]. Experimental data in animal models of anti-glomerular basement membrane nephritis revealed that SM22 α expression may reflect structural and functional shifts following injury. Downregulation of particular podocyte proteins and expression of transgelin may reflect dedifferentiation and transdifferentiation of the injured glomerular epithelium [24,26]. In chronic renal injury models (5/6 nephrectomy) with early tubulointerstitial injury, SM22 α expression is observed early in the peritubular and periglomerular compartments. In the ischemia-reperfusion setting, which mainly affects the tubular epithelium, SM22 α expression was noted in the peritubular interstitium [24]. In obstructive nephropathy models, periglomerular fibroblasts were observed as the primary cells with transgelin up-regulation, with subsequent elevation in interstitial fibroblasts [28]. These data show transgelin expression in both glomerular and tubulointerstitial injury, which is not limited to a single cell type and can be considered a general indicator of kidney insult. Taken together, these data suggest that in the chronic cycle of injury, repair and scarring of kidney tissue, transgelin may be a marker that reflects this process.

The salient finding of this study is the relationship between the novel biomarker transgelin-2 and progression of renal impairment over a median 21-month observation in patients with MM. Higher baseline serum transgelin predicted lower eGFR by the end

of the follow-up, irrespective of baseline eGFR, urinary concentrations of tubular injury markers (NGAL monomer and IGFBP-7), sex, age, prior treatment, treatment response and observation duration. To our best knowledge, this is the first study evaluating the potential utility of this new molecule related to kidney injury and its associations with established indices of renal function in patients with MM at different stages of management. Previous studies focused on transgelin-2 oncogenic potential and associations with MM transformation to plasma cell leukemia (PCL) that emphasize transgelin-2 role as a poor survival marker [19]. However, we were not able to prove the association between serum transgelin concentrations and survival.

At the start of the study, serum transgelin correlated positively with serum creatinine and negatively with eGFR. Although we have measured urinary concentrations of several markers of tubular injury, i.e., NGAL monomer, cystatin C and cell cycle arrest biomarkers: TIMP-2 and IGFBP-7, we only found weak significant correlation between serum transgelin and urine cystatin C. Moreover, serum transgelin correlated positively with serum concentrations of FLC lambda (the type of FLC more often associated with renal injury in MM). Case studies on kidney biopsies in MM indicate a heterogeneous spectrum of kidney lesions, with myeloma cast nephropathy (MCN) as the most common condition [17,18]. Experimental evidence suggests that FLCs play a crucial role in the induction of pro-inflammatory and fibrotic changes within the kidney compartment [29,30]. High levels of serum FLCs underlie this MM-specific lesion, which has translated into clinical utility of reducing FLCs and the corresponding renal recovery [31]. Data indicate that specific renal biopsy findings are also associated with prognosis in MM [32,33]. Cast formation and interstitial fibrosis, as well as tubular atrophy (IFTA), have been adversely related to renal recovery in multivariate models including hematological status and clinical characteristics [33]. Histopathology characteristics (including IFTA) have been previously studied along with clinical variables in models predicting kidney failure [34]. It has been emphasized that initial clinical appraisal does not correspond well to the underlying pathology, which highlights the importance of kidney biopsy and reliable biomarkers that could help to localize (e.g., proximal tubule injury, tubulointerstitial injury) and define the lesion. Identifying novel markers that could reflect developing nephropathology is of high interest, as it can facilitate early diagnosis and may guide treatment choice. Ideally, development of non-invasive instruments, specific for distinct kidney lesions, could support treatment decisions and risk stratification in the future.

The diagnosis of MM is based on hematological analysis, mainly bone marrow biopsy. In clinical practice, kidney biopsy is not a mandatory procedure for selection of the appropriate treatment regimen. Taking into consideration the invasiveness of kidney biopsy, potential kidney injury markers may be a favorable solution for patients with MM. However, our main finding was the association between baseline serum transgelin and final eGFR, which shows that circulating transgelin concentrations predict long-term irreversible kidney insufficiency in patients with MM.

In our patients with MM, serum transgelin was significantly higher, as compared to healthy controls. We also observed higher transgelin levels in men with MM, as compared to women. The sex-related difference could not be attributed to differences in MM stage, kidney function or treatment as these were not different between men and women (data not shown). Sex-related differences in circulating transgelin, however, have been reported by others. The proteomic analysis of human plasma published by Silliman et al. [35] revealed 14-fold higher transgelin concentrations in males than in females. Animal studies also reported sex-related differences in the expression of transgelin [36]. Interestingly, in our control group transgelin levels were higher in females. We do not know the reasons for sex-related differences in circulating transgelin concentrations, and further studies are necessary to reveal the underlying causes.

Transgelin is involved in cytoskeletal organization and contractility [37], and is expressed in smooth muscle cells [38,39]. This actin-binding protein is also under scrutiny with regard to cancer cell proliferation, invasion and metastases. Actin is a central element

of the cytoskeleton that is involved in a variety of functions, while its disorganization and rearrangement is involved in cancer pathology. There are three types of transgelin proteins (type 1, 2 and 3). Type 2 is abundant in smooth muscle cells and was initially described as SM22 α . Transgelin-2 expression is up-regulated in several cancers with its staining being higher in tumor cells rather than in tumor stroma. Moreover, transgelin-2 is involved in bone marrow mesenchymal stem cell (MSC) proliferation and differentiation. Several studies revealed transgelin upregulation in leukemia and lymphoma cell lines. Although transgelin-2 overexpression has been associated with chemotherapy resistance, the precise mechanism is not known. According to previous studies, overexpressed transgelin-2 gene was found in methotrexate-resistant human choriocarcinoma cells and paclitaxel-resistant human breast cancer cells [20]. Transgelin-2 overexpression has also been linked with poor prognosis, and transgelin-2 has been proposed as a potential treatment target due to its restriction to tumor cells (to the contrary to transgelin type-1) [40].

The most popular three-drug regimen used in the MM treatment consists of: a proteasome inhibitor-bortezomib, and immunomodulatory drugs-lenalidomide and dexamethasone. In case of relapse or refractory MM, antibodies targeting myeloma cells (e.g., daratumumab, elotuzumab, isatuximab, belantamab mafodotin), nuclear export inhibitors (selinexor) or histone deacetylase inhibitors (panobinostat) are used. One of the most important game-changer drugs in MM was proteasome inhibitor bortezomib, owing to its various anti-myeloma effects including disruption of the cell cycle and induction of apoptosis, alteration of the bone marrow microenvironment and inhibition of nuclear factor kappa B (NF κ B). This novel agent improves renal function and should be used especially in the group of patients with lower GFRs [41]. Moreover, Bolomsky et al. found an association between gene expression levels of several immunomodulatory drug targets in bone marrow mononuclear cells of MM patients and a response to the lenalidomide-dexamethasone regimen [42]. Interestingly, high IKAROS protein levels are associated with successful outcome in MM patients [42]. IKAROS was also found among smooth muscle genes in renin cells in the kidney [43].

In our study, patients were treated with various regimens, most commonly including lenalidomide (in 20% of patients). Serum concentrations of transgelin did not differ according to drugs used. Although we observed higher concentrations of transgelin in patients who did not receive any MM treatment before the study, in those previously treated there was no association between serum transgelin and the number of treatment lines received. Specifically, serum transgelin levels did not differ between those who received lenalidomide and those who did not. Lenalidomide modulates different components of the immune system by interactions with cytokine production through T-cell and NK cell regulation. It is associated with inhibition of pro-inflammatory cytokines interleukin 6 and tumor necrosis factor α (TNF- α). Furthermore, lenalidomide inhibits MM cells and their interactions, leading to apoptosis [44]. In our study, there was no correlation between serum interleukin 6 and transgelin levels in MM patients ($R = 0.09$; $p = 0.4$). Considering that only 25 patients received lenalidomide at the start of our study, we cannot reliably exclude a weak to moderate effect of the drug (or other anti-MM medications) on serum transgelin concentrations. Since transgelin expression has been studied only as an overexpressed molecule in MM transformation to PCL, future studies should reveal the role of transgelin in the development of MM and how it may be affected by MM treatment.

Although smoldering MM (SMM) patients have normal renal function defined as GFR >60 mL/min/1.73 m², we found elevated transgelin-2 serum concentrations in this group. This finding may have a pathophysiological explanation. The upregulation of transgelin-2 has been associated with tumorigenesis and cancer development and may vary along with clinical stage and tumor size. Interestingly, several studies revealed higher levels of transgelin-2 in inflammation (i.e., SIRS) and explored SM22 overexpression in the regulation of the NIK transcription and proinflammatory NF- κ B-signaling pathways as a modulator of vascular inflammation [20,45]. These studies suggest that transgelin may be viewed as an anti-inflammatory marker. Taking into consideration the role of interleukin 6

in MM pathogenesis as a growth and survival factor, inhibiting apoptosis in myeloma cells, this may also explain SM22 role in tumorigenesis. This may support the hypothesis that at the beginning of the disease and tumorigenesis, transgelin-2 concentrations are higher. However, a few reports demonstrated that transgelin-2 inhibits the motility of cancer cells by suppressing actin polymerization. Moreover, according to available data, only 2% of patients with SMM develop MM. Further, higher concentrations of transgelin in our patients with SMM may possibly be associated with the fact that they had received no treatment. Transgelin levels were also higher in patients who did not received any MM treatment before the study. Moreover, the sex of the patients with SMM may play a role in elevated transgelin-2 concentrations as in the studied group transgelin concentrations were higher in men, and SMM/untreated patients were mostly men. However, since we were not able to identify previous reports on transgelin in patients with SMM, and the number of patients with SMM in our study is very low, we may only speculate on this finding.

There are several limitations of the present study that have to be emphasized. First, the study group is a heterogenous sample of patients from the outpatient clinic. Differences in individual and disease characteristics can mask the relationship of transgelin-2 with renal involvement. Moreover, there are no standardized laboratory assays to measure transgelin concentrations. Although we provided the information on serum transgelin in a small group of healthy persons, these data must be considered provisional. Transgelin-2 has been scarcely studied in MM and understanding of its mechanistic role and potential place as a marker of kidney injury requires differentiation of the major source of this molecule in circulation. Subsequent studies should investigate kidney biopsy samples to reveal the association between transgelin and various types of kidney injury in MM, and should validate our findings in a comparative study with renal involvement and control population.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design and Patients

This was a prospective observational study. Patients were recruited during ambulatory control visits at the Departments of Hematology of the University Hospital in Kraków, Poland. Age ≥ 18 years and the diagnosis of SMM or MM according to International Myeloma Working Group represented the inclusion criteria. The exclusion criteria were the following: (1) recent active infection, (2) a history of hepatitis B, C, or human immunodeficiency virus (HIV) infection, and (3) cancers other than myeloma. For all patients, detailed history of the disease was collected from available medical records. Data collected at the initial study visit included patient's age and sex, the date of initial diagnosis of SMM or MM, the current diagnosis, the presence of bone lesions on X-ray, and the information about past and present treatment including the response to the treatment: complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), or progressive disease (PD). The follow-up data were collected after 27 months from the start of the study, and included (1) the date and the cause of death, (2) the results of laboratory tests, including serum creatinine and eGFR obtained at the final follow-up visit.

Control group was recruited in order to obtain the reference results of non-standard laboratory tests and included 32 healthy volunteers (16 women, 16 men) aged 29 to 74 years.

4.2. Ethics Statement

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and in compliance with the International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice regulations. The study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University and all patients signed an informed consent for their participation. All patients were treated at the Department of Hematology, University Hospital in Krakow.

4.3. Blood Samples and Laboratory Tests

In the morning of the day of blood collection following overnight fasting and rest, routine laboratory tests of both patients and control subjects were performed, which included complete blood counts, serum concentrations of creatinine, serum activity of lactate dehydrogenase, total protein, albumin, β 2-microglobulin, free light chains, urine concentrations of light chains, alanine and aspartate aminotransferases, and ferritin.

Blood was collected based on Good Laboratory Practice (GLP) and Good Clinical Practice (GCP) principles by qualified staff. Blood was collected to closed tubes with clot activator. The samples were mixed and kept in the ambient temperature in vertical position for 30 min, then centrifuged at $1300\times g$ for 15 min. After centrifugation, serum was aliquoted and kept at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ until analysis. We did not use hemolyzed or lipemic samples.

Serum samples for other laboratory tests were aliquoted and stored at a temperature below $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. These non-routine laboratory tests included urine NGAL monomer, urine IGFBP-7 and TIMP-2, urine cystatin-C, transgelin, periostin, hepcidin and interleukin 6 (IL-6).

Automatic biochemical analysers, Hitachi 917 (Hitachi, Ibaraki, Japan) and Modular P (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), were used. Hematological parameters were measured using a Sysmex XE 2100 analyser (Sysmex, Kobe, Japan). The concentration of serum FLC, urine LC (κ and λ type) and β 2-microglobulin were measured by immunonephelometric method on a BN II analyser (Siemens GmbH, Goerlitz, Germany). The determination of free light chains (FLC κ , FLC λ) were performed using Freelite reagents (Binding Site, Birmingham, UK) with reference ranges: 1.7–3.7 g/L and 0.9–2.1 g/L respectively. The immunophenotype of monoclonal protein was determined by serum immunofixation (IFE) on agarose gel (EasyFix G26, Interlab, Italy).

The eGFR value was calculated based on serum creatinine using Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2009 formula based on serum creatinine and cystatin C.

The non-routine laboratory tests were performed in series, using commercially available immunoenzymatic test kits. Serum IL-6 was measured using Quantikine ELISA Human IL-6 Immunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA), with the minimum detectable level of 0.70 pg/mL, and the intra- and interassay precision of 2.0% and 3.8%, respectively. The reference range for IL-6 was 3.13–12.5 pg/mL. Serum transgelin was measured using Human TAGLN (Transgelin) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co, Wuhan, China), with the detection range of 0.625–40 ng/mL, and the intra- and interassay precision of 8% and 10%, respectively, as reported by the manufacturer of the assay. Serum periostin was measured using Periostin Enzyme Immunoassay Kit (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Wien, Austria), with the detection range of 0–4000 pmol/L; limit of detection of 20 pmol/L and the intra- and interassay precision of 3.0% and 6.0% respectively. Serum hepcidin 25 levels were measured using Hepcidin 25 human Cet. No. S-1337 kit (Peninsula Laboratories International, Inc., San Carlos, CA, USA). The detection range for hepcidin 25 is 0.02–25 ng/mL. Urine NGAL monomer was assessed using Human NGAL monomer-specific ELISA Kit (BioPorto Diagnostics A/S, Hellerup, Denmark), with the minimum detectable dose of 10 pg/mL and the detection range for NGAL of 10–1000 pg/mL. Urine IGFBP-7 was measured using IBP-7 ELISA Kit (EIAab Science Inc, Wuhan, China). The detection range for IGFBP7 was 0.312–20 ng/mL. Urine TIMP-2 levels were measured using Human Metalloproteinase inhibitor 2 ELISA Kit (EIAab Science Inc, Wuhan, China), with the detection range of 0.312–20 ng/mL. Cystatin C concentrations in urine and serum were measured using Human Cystatin C ELISA- IVD (BioVendor Research and Diagnostic Products, Brno, Czech Republic), with the detection range of 0.25–25 ng/mL, and the intra- and interassay precision of 3.5% and 10.4%, respectively.

4.4. Statistical Analysis

Data were reported as number of patients and percentages of the group for categories and mean (standard deviation, SD) or median (lower; upper quartile) for quantitative variables with or without normal distribution, respectively. The Shapiro-Wilk's test was used

to assess normality. As serum transgelin values were not normally distributed, they were compared between groups with Mann-Whitney's or Kruskal-Wallis' test. Age-adjusted logistic regression was used to verify serum transgelin level difference between patients and controls. Spearman rank correlation coefficient was used to assess simple correlations. Stepwise backward multiple linear regression was used to look for independent predictors of serum transgelin level. The model included the variables significantly ($p < 0.05$) correlated with serum transgelin in simple analysis. Multiple linear regression was also used to evaluate the association between baseline serum transgelin and eGFR values at the end of the follow-up. Serum transgelin was included in the models either as a continuous variable or after categorization into tertiles. The models were adjusted for the variables significantly correlated with final eGFR values in simple analysis and pre-specified clinically relevant confounders (age, sex, previous treatment, treatment response, observation duration). Right-skewed variables were log-transformed before inclusion into linear regression models. Simple proportional hazard Cox regression was used to check for the association between serum transgelin concentrations and overall and MM-specific survival. The survival time was calculated from the start of the study until patient's death or the date of his/her last follow-up. The statistical tests were two-tailed and $p < 0.05$ indicated statistical significance. Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) was used for computations.

5. Conclusions

Our study shows for the first time that elevated serum transgelin is negatively associated with glomerular filtration rate in MM and predicts a decrease in renal function over long-term follow-up. However, elevated serum transgelin in MM might be associated with other pathological processes, e.g., malignancy, or inflammation, as well as with MM treatment. Considering the limitations of our study, further work is needed to evaluate transgelin expression in various types of renal involvement in MM. Still, our findings support previous reports that link transgelin to kidney fibrosis.

Author Contributions: All authors have contributed substantially to the work reported. All authors critically revised the paper. Conceptualization, K.W., J.M., K.K., K.B., M.K., J.A.M., A.J., K.W.; Data curation, K.W., M.B., J.M., K.B., K.K., M.K., A.J., E.K.-Ż., P.D., R.D.; Formal analysis, K.W., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J., E.K.-Ż., M.Ż., P.D., P.M., R.D.; Funding acquisition, K.K. Investigation, K.W., M.B., P.G., P.M., P.D., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J.; Methodology, K.W., M.B., J.M., K.K., M.K., E.K.-Ż., M.Ż., J.A.M., A.J.; Software, K.W., K.K., K.B.; Supervision, J.M., A.J., J.A.M., P.D., R.D.; Validation, K.W., P.G., M.B., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J.; Visualization, K.W., M.B., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J.; Writing—original draft, K.W., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J., M.B., P.G., R.D.; Writing—review & editing, K.W., M.B., J.M., K.B., K.K., M.K., J.A.M., A.J., E.K.-Ż., P.D., R.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by a statutory grant from the Jagiellonian University Medical College [N41/DBS/000193; to K.K.].

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and in compliance with the International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice regulations. The study was approved by the Institutional Ethics Committee: Bioethics Committee of the Jagiellonian University (protocol code 1072.6120.248.2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data is available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: This study was conducted with the use of equipment purchased by Medical University of Białystok as part of the RPOWP 2007–2013 funding, Priority I, Axis 1.1, contract No. UDA-RPPD.01.01.00-20-001/15-00 dated 26 June 2015. The authors would like to thank all patients who participated in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Sample Availability: Samples of the compounds are available from the authors upon reasonable request.

References

1. Cowan, A.J.; Allen, C.; Barac, A.; Basaleem, H.; Bensenor, I.; Curado, M.P.; Foreman, K.; Gupta, R.; Harvey, J.; Hosgood, H.D.; et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* **2018**, *4*, 1221–1227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Rajkumar, S.V.; Dimopoulos, M.A.; Palumbo, A.; Blade, J.; Merlini, G.; Mateos, M.-V.; Kumar, S.; Hillengass, J.; Kastritis, E.; Richardson, P.; et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Lancet Oncol.* **2014**, *15*, e538–e548. [[CrossRef](#)]
3. Bladé, J.; Fernández-Llama, P.; Bosch, F.; Montolíu, J.; Lens, X.M.; Montoto, S.; Cases, A.; Darnell, A.; Rozman, C.; Montserrat, E. Renal Failure in Multiple Myeloma. *Arch. Intern. Med.* **1998**, *158*, 1889–1893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gertz, M.A.; Lacy, M.Q.; Dispenzieri, A.; Hayman, S.R.; Kumar, S.; Leung, N.; Gastineau, D.A. Impact of age and serum creatinine value on outcome after autologous blood stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* **2007**, *39*, 605–611. [[CrossRef](#)]
5. Kyle, R.A.; Gertz, M.A.; Witzig, T.E.; Lust, J.A.; Lacy, M.Q.; Dispenzieri, A.; Fonseca, R.; Rajkumar, S.V.; Offord, J.R.; Larson, D.R.; et al. Review of 1027 Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin. Proc.* **2003**, *78*, 21–33. [[CrossRef](#)]
6. Augustson, B.M.; Begum, G.; Dunn, J.A.; Barth, N.J.; Davies, F.; Morgan, G.; Behrens, J.; Smith, A.; Child, J.A.; Drayson, M.T. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the united kingdom medical research council trials between 1980 and 2002—Medical research council adult leukaemia working party. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 9219–9226. [[CrossRef](#)]
7. Dimopoulos, M.; Delimpasi, S.; Katodritou, E.; Vassou, A.; Kyrtonis, M.C.; Repousis, P.; Kartasis, Z.; Parcharidou, A.; Michael, M.; Michalis, E.; et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann. Oncol.* **2014**, *25*, 195–200. [[CrossRef](#)]
8. Bernstein, S.P.; Humes, H.D. Reversible renal insufficiency in multiple myeloma. *Arch. Intern. Med.* **1982**, *142*, 2083–2086. [[CrossRef](#)]
9. Knudsen, L.M.; Hjorth, M.; Hippe, E. Nordic Myeloma Study Group Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis. *Eur. J. Haematol.* **2000**, *65*, 175–181. [[CrossRef](#)]
10. Sakhuja, V.; Jha, V.; Varma, S.; Joshi, K.; Gupta, K.L.; Sud, K.; Kohli, H. Renal involvement in multiple myeloma: A 10-year study. *Ren. Fail.* **2000**, *22*, 465–477. [[CrossRef](#)]
11. Gonsalves, W.I.; Leung, N.; Rajkumar, S.V.; Dispenzieri, A.; Lacy, M.Q.; Hayman, S.R.; Buadi, F.K.; Dingli, D.; Kapoor, P.; Go, R.S.; et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* **2015**, *5*, e296. [[CrossRef](#)]
12. Bernard, R.S.; Chodirker, L.; Masih-Khan, E.; Jiang, H.; Franke, N.; Kukreti, V.; Tiedemann, R.; Trudel, S.; Reece, D.; Chen, C.I. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant.* **2015**, *50*, 95–99. [[CrossRef](#)]
13. Tosi, P.; Zamagni, E.; Tacchetti, P.; Ceccolini, M.; Perrone, G.; Brioli, A.; Pallotti, M.C.; Pantani, L.; Petrucci, A.; Baccarani, M.; et al. Thalidomide-Dexamethasone as Induction Therapy before Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Renal Insufficiency. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **2010**, *16*, 1115–1121. [[CrossRef](#)]
14. Uttervall, K.; Duru, A.; Lund, J.; Liwing, J.; Gahrton, G.; Holmberg, E.; Aschan, J.; Alici, E.; Nahi, H. The Use of Novel Drugs Can Effectively Improve Response, Delay Relapse and Enhance Overall Survival in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e101819. [[CrossRef](#)]
15. Wozniwodzka, K.; Vesole, D.H.; Małyszko, J.; Batko, K.; Jurczyszyn, A.; Koc-Żórawska, E.; Krzanowski, M.; Małyszko, J.; Żórawski, M.; Waszczuk-Gajda, A.; et al. New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1652. [[CrossRef](#)]
16. Wozniwodzka, K.; Małyszko, J.; Koc-Żórawska, E.; Żórawski, M.; Dumnicka, P.; Jurczyszyn, A.; Batko, K.; Mazur, P.; Banaszkiwicz, M.; Krzanowski, M.; et al. Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients. *Medicina* **2021**, *57*, 1348. [[CrossRef](#)]
17. Herrera, G.A.; Joseph, L.; Gu, X.; Hough, A.; Barlogie, B. Renal Pathologic Spectrum in an Autopsy Series of Patients with Plasma Cell Dyscrasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2004**, *128*, 875–879. [[CrossRef](#)]
18. Kim, H.-R.; Park, J.-S.; Karabulut, H.; Yasmin, F.; Jun, C.-D. Transgelin-2: A double-edged sword in immunity and cancer metastasis. *Front. Cell Dev. Biol.* **2021**, *9*, 606149. [[CrossRef](#)]
19. Zatula, A.; Dikic, A.; Mulder, C.; Sharma, A.; Vågbo, C.B.; Sousa, M.M.L.; Waage, A.; Slupphaug, G. Proteome alterations associated with transformation of multiple myeloma to secondary plasma cell leukemia. *Oncotarget* **2016**, *8*, 19427–19442. [[CrossRef](#)]
20. Meng, T.; Liu, L.; Hao, R.; Chen, S.; Dong, Y. Transgelin-2: A potential oncogenic factor. *Tumor Biol.* **2017**, *39*, 1010428317702650. [[CrossRef](#)]

21. Shimada, S.; Hirose, T.; Takahashi, C.; Sato, E.; Kinugasa, S.; Ohsaki, Y.; Kisu, K.; Sato, H.; Ito, S.; Mori, T. Pathophysiological and molecular mechanisms involved in renal congestion in a novel rat model. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1–15. [\[CrossRef\]](#)
22. Gerolymos, M.; Karagianni, F.; Papisotiriou, M.; Kalliakmani, P.; Sotsiou, F.; Charonis, A.; Goumenos, D. Expression of Transgelin in Human Glomerulonephritis of Various Etiology. *Nephron* **2011**, *119*, c74–c82. [\[CrossRef\]](#)
23. Hauser, P.V.; Perco, P.; Mühlberger, I.; Pippin, J.; Blonski, M.; Mayer, B.; Alpers, C.E.; Oberbauer, R.; Shankland, S.J. Microarray and Bioinformatics Analysis of Gene Expression in Experimental Membranous Nephropathy. *Nephron* **2009**, *112*, e43–e58. [\[CrossRef\]](#)
24. Inomata, S.; Sakatsume, M.; Sakamaki, Y.; Wang, X.; Goto, S.; Yamamoto, T.; Gejyo, F.; Narita, I. Expression of SM22 α (Transgelin) in Glomerular and Interstitial Renal Injury. *Nephron* **2011**, *117*, e104–e113. [\[CrossRef\]](#)
25. Miao, J.; Fan, Q.; Cui, Q.; Zhang, H.; Chen, L.; Wang, S.; Guan, N.; Guan, Y.; Ding, J. Newly identified cytoskeletal components are associated with dynamic changes of podocyte foot processes. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2009**, *24*, 3297–3305. [\[CrossRef\]](#)
26. Ogawa, A.; Sakatsume, M.; Wang, X.; Sakamaki, Y.; Tsubata, Y.; Alchi, B.; Kuroda, T.; Kawachi, H.; Narita, I.; Shimizu, F.; et al. SM22 α : The Novel Phenotype Marker of Injured Glomerular Epithelial Cells in Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis. *Nephron* **2007**, *106*, e77–e87. [\[CrossRef\]](#)
27. Sakamaki, Y.; Sakatsume, M.; Wang, X.; Inomata, S.; Yamamoto, T.; Gejyo, F.; Narita, I. Injured kidney cells express SM22 α (transgelin): Unique features distinct from α -smooth muscle actin (α SMA). *Nephrology* **2011**, *16*, 211–218. [\[CrossRef\]](#)
28. Karagianni, F.; Prakoura, N.; Kaltsa, G.; Politis, P.; Arvaniti, E.; Kaltezioti, V.; Psarras, S.; Pagakis, S.; Katsimpoulas, M.; Abed, A.; et al. Transgelin Up-Regulation in Obstructive Nephropathy. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e66887. [\[CrossRef\]](#)
29. Upadhyay, R.; Ying, W.-Z.; Nasrin, Z.; Safah, H.; Jaimes, E.A.; Feng, W.; Sanders, P.W.; Batuman, V. Free light chains injure proximal tubule cells through the STAT1/HMGB1/TLR axis. *JCI Insight* **2020**, *5*, 137191. [\[CrossRef\]](#)
30. Ying, W.-Z.; Li, X.; Rangarajan, S.; Feng, W.; Curtis, L.M.; Sanders, P.W. Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury. *J. Clin. Investig.* **2019**, *129*, 2792–2806. [\[CrossRef\]](#)
31. Hutchison, C.A.; Cockwell, P.; Stringer, S.; Bradwell, A.; Cook, M.; Gertz, M.A.; Dispenzieri, A.; Winters, J.L.; Kumar, S.; Rajkumar, S.V.; et al. Early Reduction of Serum-Free Light Chains Associates with Renal Recovery in Myeloma Kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2011**, *22*, 1129–1136. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Montseny, J.J.; Kleinknecht, D.; Meyrier, A.; Vanhille, P.; Simon, P.; Pruna, A.; Eladari, D. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol. Dial. Transplant.* **1998**, *13*, 1438–1445. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Royal, V.; Leung, N.; Troyanov, S.; Nasr, S.H.; Écotière, L.; Leblanc, R.; Adam, B.; Angioi, A.; Alexander, M.P.; Asunis, A.M.; et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: A multicenter retrospective study. *Blood* **2020**, *135*, 1833–1846. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Eadon, M.T.; Schwantes-An, T.-H.; Phillips, C.L.; Roberts, A.R.; Greene, C.V.; Hallab, A.; Hart, K.J.; Lipp, S.; Perez-Ledezma, C.; Omar, K.O.; et al. Kidney Histopathology and Prediction of Kidney Failure: A Retrospective Cohort Study. *Am. J. Kidney Dis.* **2020**, *76*, 350–360. [\[CrossRef\]](#)
35. Silliman, C.C.; Dzieciatkowska, M.; Moore, E.E.; Kelher, M.R.; Banerjee, A.; Liang, X.; Land, K.J.; Hansen, K.C. Proteomic analyses of human plasma: Venus versus Mars. *Transfusion* **2012**, *52*, 417–424. [\[CrossRef\]](#)
36. Ortega, F.J.; Moreno-Navarrete, J.M.; Mercader, J.M.; Gómez-Serrano, M.; García-Santos, E.; Latorre, J.; Lluch, A.; Sabater, M.; Caballano-Infantes, E.; Guzmán, R.; et al. Cytoskeletal transgelin 2 contributes to gender-dependent adipose tissue expandability and immune function. *FASEB J.* **2019**, *33*, 9656–9671. [\[CrossRef\]](#)
37. Zeidan, A.; Swärd, K.; Nordström, I.; Ekblad, E.; Zhang, J.C.; Parmacek, M.S.; Hellstrand, P. Ablation of SM22 α decreases contractility and actin contents of mouse vascular smooth muscle. *FEBS Lett.* **2004**, *562*, 141–146. [\[CrossRef\]](#)
38. Shapland, C.; Hsuan, J.J.; Totty, N.F.; Lawson, D. Purification and properties of transgelin: A transformation and shape change sensitive actin-gelling protein. *J. Cell Biol.* **1993**, *121*, 1065–1073. [\[CrossRef\]](#)
39. Yamamura, H.; Masuda, H.; Ikeda, W.; Tokuyama, T.; Takagi, M.; Shibata, N.; Tatsuta, M.; Takahashi, K. Structure and Expression of the Human SM22 Gene, Assignment of the Gene to Chromosome 11, and Repression of the Promoter Activity by Cytosine DNA Methylation. *J. Biochem.* **1997**, *122*, 157–167. [\[CrossRef\]](#)
40. Yin, L.-M.; Ulloa, L.; Yang, Y.-Q. Transgelin-2: Biochemical and Clinical Implications in Cancer and Asthma. *Trends Biochem. Sci.* **2019**, *44*, 885–896. [\[CrossRef\]](#)
41. Field-Smith, A.; Morgan, G.; Davies, F. Bortezomib (Velcade?) in the treatment of multiple myeloma. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2006**, *2*, 271–279. [\[CrossRef\]](#)
42. Bolomsky, A.; Hübl, W.; Spada, S.; Müldür, E.; Schlangen, K.; Heintel, D.; Rocci, A.; Weißmann, A.; Fritz, V.; Willheim, M.; et al. IKAROS expression in distinct bone marrow cell populations as a candidate biomarker for outcome with lenalidomide-dexamethasone therapy in multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* **2017**, *92*, 269–278. [\[CrossRef\]](#)
43. Brunskill, E.W.; Sequeira-Lopez, M.L.S.; Pentz, E.S.; Lin, E.; Yu, J.; Aronow, B.J.; Potter, S.S.; Gomez, R.A. Genes that Confer the Identity of the Renin Cell. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2011**, *22*, 2213–2225. [\[CrossRef\]](#)
44. Kotla, V.; Goel, S.; Nischal, S.; Heuck, C.; Vivek, K.; Das, B.; Verma, A. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J. Hematol. Oncol.* **2009**, *2*, 36. [\[CrossRef\]](#)
45. Dai, X.; Thiagarajan, D.; Fang, J.; Shen, J.; Annam, N.P.; Yang, Z.; Jiang, H.; Ju, D.; Xie, Y.; Zhang, K.; et al. SM22 α suppresses cytokine-induced inflammation and the transcription of NF- κ B inducing kinase (Nik) by modulating SRF transcriptional activity in vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0190191. [\[CrossRef\]](#)

Rozdział 8. Streszczenia artykułów

8.1 New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies.

Rok publikacji 2020; IF 4,242; MNiSW 140

Szczyk mnogi stanowiący 1% nowotworów krwi jest odpowiedzialny za znaczną śmiertelność, która zwykle jest związana z uszkodzeniem nerek. Podwyższone stężenie kreatyniny u pacjentów z MM zwykle ogranicza wybór linii chemioterapii, przez co wpływa na przeżycie mimo że pozostaje odwracalnym czynnikiem pogarszającym rokowanie. Dotychczasowe, łatwo dostępne markery uszkodzenia nerek jak kreatynina czy cystatyna C mają szereg ograniczeń: podwyższone stężenie jest obserwowane z opóźnieniem czasowym w stosunku do czasu uszkodzenia, liczne czynniki zaburzające faktyczne stężenie tych markerów, niewielka czułość w przypadku niewielkich zmian filtracji kłębuszkowej. Dotychczas w przypadku pacjentów z MM najwięcej badań dotyczy dwóch markerów uszkodzenia nerek: NGAL oraz cystatyny C z uwagi na ich czułość w przypadku uszkodzenia nerek oraz jako wskaźniki uszkodzenia cewek nerkowych.

Cel: Ocena przydatności i korzyści z oznaczania nowych markerów uszkodzenia nerek w MM.

Wnioski: Coraz więcej nowych markerów uszkodzenia nerek jak: KIM-1, IGFBP-7 i TIMP-2, RBP (ang. retinol binding protein) czy aktynina A jest badanych jako molekuly wskazujące na ostre uszkodzenie nerek, a w przypadku IGFBP-7 czy TIMP-2 na subostre uszkodzenie nerek w okresie kiedy stężenie kreatyniny pozostaje jeszcze w normie. Ponadto niektóre z markerów wydają się być związane z konkretnymi odcinkami nefronu: TIMP-2 głównie z cewką dystalną, a IGFBP-7 z cewką proksymalną. Z uwagi na nadal niewystarczającą ilość badań nad nowymi markerami uszkodzenia nerek, brak standaryzacji ich stężeń, ograniczenia wywołane przez oddziaływania samego nowotworu w przypadku MM, dalsze szczegółowe badania są konieczne i mogą zaowocować w przyszłości stworzeniem panelu markerów wskazujących na przyszłą progresję uszkodzenia nerek i konkretne miejsca uszkodzenia nefronu.

8.2 Renal impairment detectors: IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients.

Rok publikacji 2021; IF 2,43; MEiN 40

Markery cewkowego uszkodzenia nerek oznaczane w moczu: IGFBP-7 oraz TIMP-2 są uznawane za markery AKI i świadczą głównie o zajęciu cewek nerkowych. U niemalże połowy pacjentów ze szpiczakiem mnogim dochodzi do zajęcia nerek (obniżenie eGFR) w mechanizmie uszkodzenia przez FLCs.

Cel: Analiza korelacji IGFBP-7, TIMP-2 i monomeru NGAL z dotychczas stosowanymi markerami uszkodzenia nerek (kreatyniną, cystatyną C) i oceną filtracji kłębuszkowej (eGFR) na podstawie wzorów CKD-EPI opartych na stężeniu kreatyniny oraz cystatyny C oraz z markerami zaawansowania i prognostycznymi szpiczaka mnogiego, a także korelacji pomiędzy samymi markerami uszkodzenia nerek. Badania wykonano u 124 ze 126 zrekrutowanych chorych z uwagi na ograniczoną ilość odczynników IGFBP-7 i TIMP-2 koniecznych do kontroli.

Wyniki: Stężenie IGFBP-7 w surowicy krwi i w moczu było wyższe u pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową: 11,83 ng/ml (5,57; 31,84) dla eGFR <60 ml/min/1,73m² vs 4,81 ng/ml (2,15; 9,55) dla eGFR >60 ml/min/1,73m², p<0,001 dla stężeń w moczu. Stężenie monomeru NGAL w moczu jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym filtracji kłębuszkowej (eGFR wyliczany z formuły CKD-EPI) (R=-0,34; p<0,001), w mniejszym stopniu IGFBP-7 (R=-0,37; p<0,001). Ponadto stężenie IGFBP-7 w moczu korelowało ze stadium zaawansowania choroby (najwyższe obserwowano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim mediana 2,59; dolny; górny kwartyl 2,60; 4,09 ng/ml; p=0,011, w porównaniu z grupą kontrolną). Wśród pacjentów z MM, którzy otrzymywali chemioterapię, obserwowano wyższe stężenie IGFBP-7 w moczu, w grupie pacjentów po przeszczepieniu szpiku (autoPBSCT) stężenie IGFBP-7 w moczu było niższe niż u pozostałych pacjentów. Ponadto stężenie IGFBP-7 i NGAL w moczu korelowało ze stężeniem prognostycznych markerów zaawansowania choroby nowotworowej: stężeniem w moczu łańcuchów lekkich kappa (R=0,30; p=0,001 oraz R=0,26; p=0,003) i lambda (R=0,28; p=0,002 oraz R=0,33; p<0,001), stężeniem albuminy (R=-0,32; p<0,001 oraz R=-0,28; p=0,001) i β 2-mikroglobuliny (R=0,48; p<0,001 oraz R=0,38; p<0,001) w surowicy krwi oraz ze stadium zaawansowania choroby

wg ISS. Ponadto nowe markery uszkodzenia nerek są ze sobą powiązane: IGFBP-7 i TIMP-2 oznaczane w moczu korelowały z cystatyną C i monomeru NGAL oznaczanymi w moczu.

Wnioski: Oznaczenia stężeń IGFBP-7 i monomeru NGAL w moczu mogą być przydatnymi markerami uszkodzenia cewek nerkowych w grupie pacjentów z MM i eGFR >60 ml/min/1,73m² z uwagi na ich predykcyjny potencjał dotyczący rozwijającego się z czasem przewlekłego uszkodzenia nerek prowadzącego do obniżenia eGFR <60 ml/min/1,73m². Zmiany stężeń IGFBP-7 w moczu zależą od stadium zaawansowania MM i etapu leczenia, co może prowadzić do rozpoczęcia leczenia i jego doboru w oparciu o biomarkery. Efektem tego może być wczesne i celowane leczenie, które zmniejszy zajęcie nerek w MM prowadzące do ich przewlekłego uszkodzenia i wpłynie na jakość życia i przeżywalność pacjentów. Opracowanie panelu biomarkerów wydaje się korzystniejsze w porównaniu z jednym z uwagi na ich korelacje oraz potencjalne wskazanie konkretnego miejsca uszkodzenia nefronu.

8.3 *Transgelin-2 in multiple myeloma: a new marker of renal impairment?*

Rok publikacji 2022; IF 4,412; MEiN 140

Transgelina-2 jest nie tylko markerem uszkodzenia nerek związanym z włóknieniem śródmiąższu, ale wpływa również na progresję nowotworu poprzez oddziaływanie na mezenchymalne komórki macierzyste szpiku kostnego.

Cel: Praca ocenia stężenie transgeliny-2 oraz jej zależności z markerami uszkodzenia cewek nerkowych oznaczanymi w moczu (cystatyną C, NGAL, IGFBP-7 i TIMP-2) i związek z markerami zajęcia narządowego, zaawansowania i prognostycznymi szpiczaka mnogiego (FLC, β 2-mikroglobulina, klasyfikacja ISS, wskaźniki anemii: ferrytyna, hepcydyna) w grupie 126 pacjentów.

Wyniki: Stężenie transgeliny-2 jest wyższe u pacjentów z MM w porównaniu z grupą kontrolną (średnia 84,1 ng/ml (65,4-116,4) vs 69,3 ng/ml (56,8-90,4), $p < 0,05$) i związane jest ze stężeniem kreatyniny ($R = 0,29$; $p = 0,001$) oraz filtracją kłębuszkową eGFR (CKD-EPICr) ($R = -0,25$; $p = 0,007$). Po okresie follow-up (mediana 21 miesięcy obserwacji) eGFR obniżył się u 47 (37%) pacjentów, a pozostał niezmienny lub wzrósł wśród 71 (56%) chorych. Grupa pacjentów z obniżonym eGFR ($< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) miała wyższe początkowe stężenie transgeliny-2 w porównaniu z pozostałymi chorymi (mediana 106,6 ng/ml vs 83,9 ng/ml; $p = 0,051$). Stężenie transgeliny-2 korelowało również ze stężeniem kreatyniny i eGFR po okresie follow-up ($R = 0,37$; $p < 0,001$ oraz $R = -0,33$; $p < 0,001$). Wyższe stężenie transgeliny-2 istotnie przewidywało obniżenie wartości eGFR po okresie obserwacji, niezależnie od początkowej wartości eGFR, stężenia innych markerów cewkowego uszkodzenia nerek, wieku, płci, otrzymanego leczenia czy odpowiedzi na leczenie i czasu obserwacji (dla tertylu górnego $R = -0,20 \pm 0,07$; $p = 0,003$). Stężenie transgeliny-2 korelowało z markerami narządowego zajęcia przez MM, w przypadku anemii z ferrytyną ($R = -0,22$; $p = 0,049$), hepcydyną ($R = -0,25$; $p = 0,033$). Pozytywne zależności dotyczą stężenia FLC lambda (zwykle związanego z nerkowym uszkodzeniem) ($R = 0,18$; $p = 0,047$). W przypadku pacjentów z SMM (głównie mężczyźni), gdzie eGFR wynosiło $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, stężenie transgeliny-2 jest wyższe. Może to wynikać z obserwowanego wyższego stężenia transgeliny-2 wśród mężczyzn w całej grupie badanych (chorzy z MM: mediana 96,2 ng/ml mężczyźni vs 78,8 ng/ml kobiety

oraz pacjenci z SMM: mediana 149,2 ng/ml vs 82,4 ng/ml; $p=0,003$). Ponadto w grupie kontrolnej u zdrowych kobiet obserwowano wyższe stężenie transgeliny-2 (83,4 ng/ml vs 60,5 ng/ml; $p=0,011$). W grupie pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia obserwowano wyższe stężenie transgeliny-2 (mediana 145,2 ng/ml vs 82,5 ng/ml; $p=0,014$). Nie obserwowano zależności transgeliny-2 z cewkowymi markerami uszkodzenia nerek jak: monomer NGAL, TIMP-2 czy IGFBP-7. Obserwowano jedynie słabą korelację ze stężeniem cystatyny C w moczu ($R=0,19$; $p=0,042$) oraz po wykluczeniu pacjentów z SMM, ze stężeniem periostyny ($R=-0,22$; $p=0,013$).

Wnioski: Oznaczenie stężenia transgeliny-2 u pacjentów z MM może przynieść wiele korzyści, głównie jako wskaźnik rozwijającej się niewydolności nerek i predyktora przewlekłego uszkodzenia nerek w przyszłości, co wynika z procesów włóknienia zachodzących w nerkach, a w których bierze udział transgelina-2. Z uwagi na udział transgeliny-2 w procesie tumorigenezy, przewlekłego stanu zapalnego i rozwoju szpiczaka mnogiego, wzrost jej stężenia może wynikać ze stadium zaawansowania MM. Transgelina-2 może być uznanym markerem złego przeżycia z uwagi na zależności z uszkodzeniem nerek i samym rozwojem choroby nowotworowej. Spośród wielu markerów cewkowego uszkodzenia nerek, transgelina-2 wydaje się być niezależnym od pozostałych jak: NGAL, IGFBP-7 czy TIMP-2 markerem, co może świadczyć o jej dużej przydatności klinicznej u pacjentów z MM w postaci wczesnego i celowanego włączenia nowych leków, co może przyczynić się do zmniejszenia rozwoju przewlekłego uszkodzenia nerek, zwiększenia jakości życia i przeżywalność pacjentów z MM.

Rozdział 9. Wnioski

1. Stężenia IGFBP-7, monomeru NGAL w moczu oraz transgeliny-2 są przydatnymi i wczesnymi markerami przewlekłego uszkodzenia nerek u pacjentów z MM, co może wpływać na wybór schematu leczenia MM w przyszłości.
2. Stężenia IGFBP-7, monomeru NGAL w moczu i transgeliny-2 w surowicy krwi korelują z obniżonym eGFR wyjściowym pacjentów z MM. Iloczyn stężeń IGFBP-7 x TIMP-2 koreluje tak samo jak IGFBP-7, lecz słabiej. Ani stężenie TIMP-2 w moczu, ani w surowicy krwi nie koreluje z eGFR.
3. Stężenia monomeru NGAL i IGFBP-7 w moczu oraz IGFBP-7 i transgeliny-2 w surowicy krwi korelują z obniżonym eGFR po okresie follow-up u pacjentów z MM. Monomer NGAL i IGFBP-7 są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi eGFR, lecz IGFBP-7 w mniejszym stopniu. Natomiast stężenie TIMP-2 w surowicy krwi słabo koreluje z obniżeniem eGFR. Stężenie transgeliny-2 w surowicy krwi jest niezależnym predyktorem obniżenia eGFR.
4. Stężenia IGFBP-7 i monomeru NGAL w moczu korelują ze stadium zaawansowania MM i markerami MM, natomiast dla stężeń TIMP-2 w moczu nie wykazano takich zależności. Stężenie transgeliny-2 w surowicy krwi koreluje z markerami MM.
5. Nowe markery uszkodzenia nerek jak: IGFBP-7, TIMP-2, monomer NGAL, cystatyna C oznaczane w moczu korelują ze sobą. Spośród markerów cewkowego uszkodzenia nerek, transgelina-2 jest markerem niezależnym od pozostałych.

Rozdział 10. Streszczenie

Szczyk mnogi, trzeci co do częstości występowania nowotwór krwi w populacji europejskiej, dotyczy głównie osób starszych. Obserwujemy rosnącą zapadalność i chorobowość, wynikającą ze starzejącego się społeczeństwa oraz lepszej diagnostyki i rozpoznawalności MM.

Do najczęściej występujących objawów szpiczaka mnogiego zaliczamy: anemię, hiperkalcemię, objawy kostne i nerkowe. Uszkodzenie nerek występuje pod wieloma postaciami i dotyczy aż połowy chorych. Zmiany nerkowe najczęściej wynikają z nagromadzenia łańcuchów lekkich. Zajęcie nerek związane jest z gorszym rokowaniem, wieloma powikłaniami narządowymi i ogranicza dostępność do chemioterapii czy przeszczepienia szpiku. Uzyskanie powrotu funkcji nerek (nawet u 30-50% chorych) mogą zapewnić wcześnie postawiona diagnoza i szybkie włączenie celowanego leczenia. Drugą po zakażeniach przyczyną zgonu wśród chorych na MM jest właśnie niewydolność nerek.

W praktyce klinicznej, aby ocenić stopień uszkodzenia nerek, rutynowo stosowane jest oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Cystatyna C i NGAL są dobrze poznanymi cząsteczkami, jednak nie stanowią idealnych markerów uszkodzenia nerek. Do nowych biomarkerów cewkowego uszkodzenia nerek należą molekuly takie jak: IGFBP-7, TIMP-2 czy transgelina-2.

Cykl prac ocenia przydatność nowych markerów uszkodzenia nerek: IGFBP-7, TIMP-2, transgeliny-2 czy monomeru NGAL u pacjentów z MM, wpływ samego nowotworu i zajęcie nerek w przebiegu MM na ich stężenie oraz wzajemne korelacje markerów nerkowych.

W grupie zakwalifikowanych chorych z rozpoznanym objawowym MM lub SMM, oznaczano biomarkery uszkodzenia nerek w surowicy krwi i moczu (monomer NGAL, cystatynę C, IGFBP-7, TIMP-2, transgelinę-2). W okresie follow-up - 27 miesięcy (mediana 21 miesięcy) oceniano ponownie stężenie kreatyniny oraz eGFR, a także zebrano dane dotyczące zgonu (jeżeli wystąpił) i jego przyczyny. Zaobserwowano, w porównaniu z grupą kontrolną, podwyższone stężenia markerów cewkowego uszkodzenia nerek u pacjentów z MM. Ponadto stężenia IGFBP-7 i monomeru NGAL oznaczane w moczu oraz stężenie transgeliny-2 w surowicy krwi, korelują ze spadkiem filtracji kłębuszkowej eGFR <60 ml/min/1,73m², oznaczanej na podstawie wzoru CKD-EPI, w okresie follow-up 27 miesięcy (mediana 21 miesięcy).

Stężenia IGFBP-7 i monomeru NGAL korelują także ze stadium zaawansowania MM (wg ISS) i jego markerami (stężeniem w moczu łańcuchów lekkich kappa i lambda, stężeniem albuminy i β 2-mikroglobuliny). Nie wszystkie cewkowe markery uszkodzenia nerek korelują wzajemnie ze sobą – spośród nich transgelina-2 wydaje się być niezależnym markerem.

Ponadto IGFBP-7 z monomerem NGAL oznaczane w moczu oraz stężenie transgeliny-2 w surowicy krwi wydają się być predykcyjnymi markerami rozwoju przewlekłego uszkodzenia nerek w trakcie trwania MM.

Na podstawie powyższych badań można wysunąć wnioski, że oznaczanie cewkowych markerów uszkodzenia nerek w populacji pacjentów z MM pozwala wcześniej przewidywać rozwój przewlekłego uszkodzenia nerek, a dzięki temu odpowiednio wcześniej wdrożyć leczenie, w przyszłości celowane, i zapobiec rozwojowi niewydolności nerek. Należy jednak pamiętać o oddziaływaniach i zależnościach samego szpiczaka mnogiego na badane markery i możliwe interakcje. Zasadnym wydaje się hipoteza stworzenia paneli biomarkerów, co umożliwi wyeliminowanie wpływu innych czynników wynikających z zajęcia kości przez nowotwór, a być może pozwoli zlokalizować części nefronu, które ulegają uszkodzeniu i dzięki temu będzie ekwiwalentem biopsji nerki, szczególnie w przypadku przeciwwskazań do jej wykonania.

Rozdział 11. Summary

Multiple myeloma is the third most common hematological neoplasm in the European population mainly affecting elderly patients. Common access to diagnostic tools and aging society has led to an increasing incidence rate and morbidity.

The most common symptoms of MM are: anemia, hypercalcemia, bone disorders and kidney injury. Variety of the nephrological patterns of kidney injury refers to even half of the patients with MM. Renal insufficiency correlates with poor survival, other organ damage and limits access to treatment: chemotherapy and autoPBSCT. Early diagnosis and targeted treatment at the beginning of MM may be crucial in kidney recovery and may affect even 30-50% of patients. Renal insufficiency is the second cause of death in MM patients.

In clinical practice, routinely serum creatinine level is used to evaluate kidney damage. Acclaimed markers such as cystatin C and NGAL, mainly applied in research data are not ideal renal impairment biomarkers. Novel tubular kidney injury biomarkers such as: IGFBP-7, TIMP-2 and transgelin-2 are in the interest of present day research.

The aim of this study was to evaluate the importance and utility of markers such as IGFBP-7, TIMP-2, transgelin-2 and monomer NGAL in MM patients, the influence of neoplasm on their concentrations and interactions between tubular injury biomarkers.

In the group of recruited patients with MM or SMM serum and urine concentrations of monomer NGAL, cystatin C, IGFBP-7, TIMP-2 and transgelin-2 were measured. The follow-up data included the date and cause of death, and the results of laboratory tests - including serum creatinine and eGFR obtained at the final follow-up visit. Elevated serum and urine levels of these biomarkers were observed in MM patients at the beginning of the study in comparison to the control group. The urine concentration of monomer NGAL and IGFBP-7 and serum concentration of transgelin-2 correlated with the decrease of eGFR (<60 ml/min/1.73m² based on CKD-EPI formula) after follow-up. IGFBP-7 and monomer NGAL concentrations correlate with higher disease stage according to ISS and with myeloma burden markers such as FLCs, serum albumin and β 2-microglobulin levels. Majority of tubular biomarkers correlate with one another; however transgelin-2 seems to be an independent marker. Urine monomer NGAL and urine IGFBP-7 similarly to serum transgelin-2 may be considered predictive of future chronic kidney development.

These studies show that early measurement of tubular injury biomarkers in MM patients allows to predict the development of chronic kidney injury. In turn earlier implementation and targeted treatment may improve renal outcomes and life expectancy in MM. However, the interactions between tumor burden and tubular kidney injury biomarkers should be taken into consideration and further investigations are needed. Therefore, the idea of creation of biomarkers panels seems to be superior in future development of their use.

Rozdział 12. Piśmiennictwo

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022, 72 (1), 7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003, 78, 21. doi: 10.4065/78.1.21.
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, Foreman K, Gupta R, Harvey J, Hosgood HD, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018, 4, 1221–1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
4. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016, 35, e418-23. doi: 10.1200/EDBK_159009.
5. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008, 22 (8), 1485-1493. doi: 10.1038/leu.2008.131.
6. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013, 11, 2007-2017. doi: 10.2215/CJN.12231212.
7. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2000, 15, 301-304. doi: 10.1093/ndt/15.3.301.
8. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol.* 2006, 17 (9), 2533-2545. doi: 10.1681/ASN.2006020139.
9. Skwierawska K, Waszczuk-Gajda A, Perkowska-Ptasińska A, Basak G, Jędrzejczak W. Monoclonal gammopathy of renal significance. *Act. Haem. Pol.* 2018, 49, 50–58. doi: 10.2478/ahp-2018-0010.
10. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin. Chim. Acta* 2015, 438, 350–357. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
11. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, Liu Z, Huang X, Zhang Y, Liao X, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin C in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: A systematic literature review

- and meta-analysis. *Oncotarget* 2017, 8 (42), 72985-72999. doi: 10.18632/oncotarget.20271.
12. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: A meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci. Rep.* 2017, 7, 41012. doi: 10.1038/srep41012.
 13. Nüchel H, Langer C, Herget-Rosenthal S, Wichert M, Assert R, Dühner H, Dührsen U, Liebisch P. Prognostic significance of serum cystatin C in multiple myeloma. *Int. J. Hematol.* 2012, 95, 545–550. doi: 10.1007/s12185-012-1049-2.
 14. Papassotiriou GP, Kastritis E, Gkatzamanidou M, Christoulas D, Eleutherakis-Papaiakovou E, Migkou M, Gavriatopoulou M, Roussou M, Margeli A, Papassotiriou I, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are sensitive markers of renal injury in patients with multiple myeloma. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016, 16, 29–35. doi: 10.1016/j.clml.2015.10.003.
 15. Bauvois B, Susin SA. Revisiting neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in cancer: Saint or sinner? *Cancers (Basel)*. 2018, 10 (9), 336. doi: 10.3390/cancers10090336.
 16. Emler DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, Humphries WH, Morrisroe S, Volpe JK, Kellum JA. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney tubule cells. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* 2017, 312, 284–296. doi: 10.1152/ajprenal.00271.2016.
 17. Jia HM, Huang LF, Zheng Y, Li WX. Diagnostic value of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 for acute kidney injury: A meta-analysis. *Crit. Care* 2017, 21, 77. doi: 10.1186/s13054-017-1660-y.
 18. Zdzisinska B, Walter-Croneck A, Kandfer-Szerszeń M. Matrix metalloproteinases-1 and -2, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 production is abnormal in bone marrow stromal cells of multiple myeloma patients. *Leuk. Res.* 2008, 32, 1763–1769. doi: 10.1016/j.leukres.2008.04.001.
 19. Inomata S, Sakatsume M, Sakamaki Y, Wang X, Goto S, Yamamoto T, Gejyo F, Narita I. Expression of SM22 α (Transgelin) in glomerular and interstitial renal injury. *Nephron* 2011, 117, 104–113. doi: 10.1016/j.leukres.2008.04.001.

20. Meng T, Liu L, Hao R, Chen S, Dong Y. Transgelin-2: A potential oncogenic factor. *Tumor Biol.* 2017, 39, 1010428317702650. doi: 10.1177/1010428317702650.
21. Corso A, Zappasodi P, Pascutto C, Bosoni T, Mangiacavalli S, Lorenzi A, Rusconi C, Lazzarino M. Urinary proteins in multiple myeloma: correlation with clinical parameters and diagnostic implications. *Ann Hematol.* 2003, 82 (8), 487-491. doi: 10.1007/s00277-003-0699-9.
22. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, Joannidis M. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018, 44, 323–336. doi: 10.1007/s00134-018-5126-8.
23. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit. Care.* 2013, 17, R25. doi: 10.1186/cc12503.
24. Yaccoby S. Advances in the understanding of myeloma bone disease and tumour growth. *Br. J. Haematol.* 2010, 149, 311–321. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08141.x.
25. Urbaniak-Kujda D, Kapelko-Slowik K, Prajs I, Dybko J, Wolowiec D, Biernat M, Slowik M, Kuliczkowski K. Increased expression of metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 (TIMP-1, TIMP-2), and EMMPRIN (CD147) in multiple myeloma. *Hematology.* 2016, 21, 26–33. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000043.
26. Bieghs L, Brohus M, Kristensen IB, Kristensen IB, Abildgaard N, Bøgsted M, Johnsen HE, Conover CA, De Bruyne E, Vanderkerken K, et al. Abnormal IGF-binding protein profile in the bone marrow of multiple myeloma patients. *PLoS ONE.* 2016, 11, e0154256. doi: 10.1371/journal.pone.0154256.
27. Cho CH, Cha J. Analysis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, vascular endothelial growth factor, and soluble receptor for advanced glycation end-products in bone marrow supernatant in hematologic malignancies. *Clin. Biochem.* 2020, 80, 19–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.04.002.
28. Meng T, Liu L, Hao R, Chen S, Dong Y. Transgelin-2: A potential oncogenic factor. *Tumor Biol.* 2017, 39, 1010428317702650. doi: 10.1177/1010428317702650.

29. Yin L-M, Ulloa L, Yang Y-Q. Transgelin-2: biochemical and clinical implications in cancer and asthma. *Trends Biochem. Sci.* 2019, 44, 885–896. doi:10.1016/j.tibs.2019.05.004.
30. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013, 3, 1–150.

Rozdział 13. Oświadczenia współautorów

Przedstawienie udziału poszczególnych autorów w publikacjach w postaci szacunkowego, procentowego określenia następujących publikacji:

13.1 New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies

autorstwa: Karoliny Woziwodzkiej, David H. Vesole, Jolanty Małyszko, Krzysztofa Batko, Artura Jurczyszyna, Ewy Koc-Żórawskiej, Marcina Krzanowskiego, Jacka A. Małyszko, Marcina Żórawskiego, Anny Waszczuk-Gajdy, Marka Kuźniewskiego i Katarzyny Krzanowskiej, opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine*.

Imię i nazwisko współautora	Charakter wkładu	Procentowy udział [%]
Karolina Woziwodzka	- opracowanie koncepcji manuskryptu; - przygotowanie i korekta manuskryptu; - analiza i interpretacja prac źródłowych; - ostateczne opracowanie manuskryptu.	33
David H. Vesole	- opracowanie koncepcji manuskryptu; - przygotowanie manuskryptu; - ostateczne opracowanie manuskryptu.	10,3
Jolanta Małyszko	- opracowanie koncepcji manuskryptu; - przygotowanie i korekta manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu	5,8
Krzysztof Batko	- opracowanie koncepcji manuskryptu; - przygotowanie i korekta manuskryptu; - analiza i interpretacja prac.	5,4
Artur Jurczyszyn	- opracowanie koncepcji manuskryptu; - ostateczne opracowanie manuskryptu.	5,2
Ewa Koc-Żórawska	- korekta i ostateczne opracowanie manuskryptu.	5,0
Marcin Krzanowski	- opracowanie koncepcji manuskryptu; - przygotowanie i korekta manuskryptu.	5,2
Jacek A. Małyszko	- przygotowanie i korekta manuskryptu.	5,0

Marcin Żórawski	- korekta i ostateczne przygotowanie manuskryptu.	5,0
Anna Waszczuk-Gajda	- ostateczne opracowanie manuskryptu.	5,2
Marek Kuźniewski	- ostateczne opracowanie manuskryptu.	4,4
Katarzyna Krzanowska	- opracowanie koncepcji manuskryptu; - przygotowanie i korekta manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu.	10,5

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie tej publikacji w pracy doktorskiej lek. Karoliny Woziwodzkiej.

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Karolina Woziwodzka
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- opracowanie koncepcji manuskryptu;
- przygotowanie i korekta manuskryptu;
- analiza interpretacja prac źródłowych;
- ostateczne opracowanie manuskryptu.

Procentowy udział w jej powstaniu określłam na 33%.



MD, PhD David H. Vesole
John Theurer Cancer Center,
Hackensack University Medical Center,

Co-authorship statement

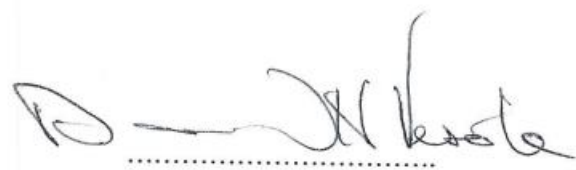
As a co-author of the publication: „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” published in Journal of clinical medicine, vol. 9, 2020, pp. 1652, I declare that my own substantial contribution to this publication is 10,3% and consists of:

- development a research idea and creation of research hypothesis, conceptualization of the manuscript;
- preparation of the manuscript;
- supervision of the manuscript.

Hereby, I agree to submit the above-mentioned publication by MD Karolina Woziwodzka as part of a doctoral dissertation in the form of a thematically coherent collection of articles published in scientific journals.

I declare that an independent and identifiable part of the abovementioned publication shows individual contribution of MD Karolina Woziwodzka consisting of:

- conceptualization of the manuscript;
- analysis and interpretation of references;
- preparation of manuscript;
- final manuscript editing.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Vesole', written over a horizontal dotted line.

(co-author's signature)

Warszawa, dnia 11.01.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,8 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)
Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista nefrolog
hipertensjolog, transplantolog kliniczny
choroby wewnętrzne
3365446

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Krzysztof Batko
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,4 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Artur Jurchyszyn

Klinika i Katedra Hematologii

Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,2 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

prof. dr. hab. n. med. ARTUR JURCZYSZYN
specjalista chorób wewnętrznych
..... specjalista hematolog.....
980613909 8521625
(podpis współautora)

Białystok, dnia 11.01.2022 r.

Dr hab. n. med. Ewa Koc-Żórawska
II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia
Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,0 % i polegał na:

- korekcie i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr hab. n. med. Marcin Krzanowski
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,2 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Dr hab. n. med. Marcin Krzanowski
specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOG
REUMATOLOG
1488013

.....
(podpis współautora)

Białystok, dnia 11.01.2022

Prof. dr hab. n. med. Jacek A. Małyшко
I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,0 % i polegał na:

- przygotowaniu i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

7049694 Prof. dr hab. Jacek Małyшко
specjalista nefrolog, hemodializa
transplantologii, internista
chirurgia


(podpis współautora)

Białystok, dnia 11.01.2022 r.

Dr n. med. Marcin J. Żórawski
Zakład Medycyny Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

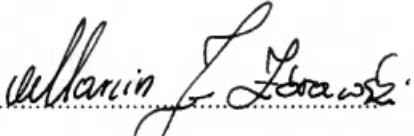
Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,0 % i polegał na:

- korekcie i ostatecznym przygotowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

Warszawa, dnia 11.01.2022 r.

Dr. hab. n. med. Anna Waszczuk-Gajda
Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,2 % i polegał na:

- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Anna Waszczuk-Gajda

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Prof. dr. hab. n. med. Marek Kuźniewski
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,4 % i polegał na:

- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


Katedra i Klinika Nefrologii
i Transplantologii UJ CM
prof. dr hab. med. Marek Kuźniewski
p.o. kierownik Katedry

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Prof. UJ, dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „New Markers of Renal Failure in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathies” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine, vol. 9(6), 2020, str. 1652 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10,5 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu;
- pozyskaniu finansowania.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji manuskryptu;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- analizie i interpretacji prac źródłowych;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

13.2 Renal impairment detectors: IGFBP-7 and NGAL as tubular injury markers in multiple myeloma patients

autorstwa: Karoliny Woziwodzkiej, Jolanty Małyszko, Ewy Koc-Żórawskiej, Marcina Żórawskiego, Pauliny Dumnickiej, Artura Jurczyszyna, Krzysztofa Batko, Pauliny Mazur, Małgorzaty Banaszekiewicz, Marcina Krzanowskiego, Pauliny Gołasy, Jacka A. Małyszko, Ryszarda Drożdża i Katarzyny Krzanowskiej, opublikowanej w *Medicina (Kaunas)*.

Imię i nazwisko współautora	Charakter wkładu	Procentowy udział [%]
Karolina Woziwodzka	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - wykonanie bazy danych, zbieranie danych i ich opracowanie; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu; - weryfikacja wyników; - wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu. 	33
Jolanta Małyszko	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu pracy; - korekta i ostateczne opracowanie manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu. 	10,6
Ewa Koc-Żórawska	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie oznaczeń laboratoryjnych; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań 	4,1

	<ul style="list-style-type: none"> i metodologii; - ostateczne opracowanie manuskryptu. 	
Marcin Żórawski	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie oznaczeń laboratoryjnych; - opracowanie badań i metodologii; - wykonanie i opracowanie badań laboratoryjnych; - korekta manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu. 	4,1
Paulina Dumnicka	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie analizy statystycznej i interpretacja wyników tej pracy; - przygotowanie oprogramowania; - opracowanie danych; - opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu i ostateczne jego opracowanie. 	5,2
Artur Jurczyszyn	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa; - weryfikacja wyników; - ostateczne opracowanie manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu. 	4,1
Krzysztof Batko	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa; - weryfikacja wyników; - przygotowanie oprogramowania; - wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu. 	4,5
Paulina Mazur	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie oznaczeń laboratoryjnych; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii. 	3,5

Małgorzata Banaszekiewicz	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie bazy danych, zbieranie danych i ich opracowanie; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii. 	4,1
Marcin Krzanowski	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu pracy; - wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu. 	4,1
Paulina Gołasa	<ul style="list-style-type: none"> - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu. 	3,5
Jacek A. Małyszko	<ul style="list-style-type: none"> - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - korekta i ostateczne opracowanie manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu. 	4,1
Ryszard Drożdż	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - ostateczne opracowanie manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu. 	4,3
Katarzyna Krzanowska	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu; - weryfikacja wyników; - wizualizacja i ostateczne opracowanie 	10,8

	manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu pracy.	
--	--	--

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie tej publikacji w pracy doktorskiej lek. Karoliny Woziwodzkiej.

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Karolina Woziwodzka

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii

Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej;
- wykonanie bazy danych, zbieranie danych i ich opracowanie;
- analiza i interpretacja wyników tej pracy;
- analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii;
- przygotowanie manuskryptu pracy;
- weryfikacja wyników;
- wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu.

Procentowy udział w jej powstaniu określłam na 33%.



.....

Warszawa, dnia 11.01.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

OŚWIADCZENIE

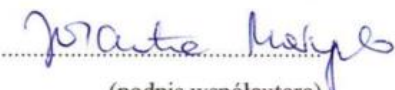
Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10,6 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- korekcie i ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista nefrolog
hipertensjolog, transplantolog kliniczny,
choroby wewnętrzne
3365446

Białystok, dnia 11.01.2022 r.

Dr hab. n. med. Ewa Koc-Żórawska
II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia
Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie

i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,1 % i polegał na:

- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Białystok, dnia 11.01.2022 r.

Dr n. med. Marcin J. Żórawski
Zakład Medycyny Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

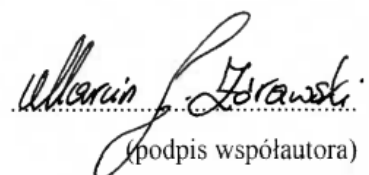
Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,1 % i polegał na:

- opracowaniu badań i metodologii, wykonaniu i opracowaniu badań laboratoryjnych;
- korekcie manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr n. med. Paulina Dumnicka
Zakład Diagnostyki Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

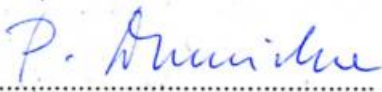
Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,2 % i polegał na:

- wykonaniu analizy statystycznej i interpretacji wyników tej pracy;
- przygotowaniu oprogramowania;
- opracowaniu danych;
- opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu i ostatecznym jego opracowaniu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Klinika i Katedra Hematologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,1 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa;
- weryfikacji wyników;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na: - opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;

- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu; - analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

prof. dr. hab. n. med. ARTUR JURCZYSZYN
.....specjalista chorób wewnętrznych.....
specjalista hematologii
980613909 (podpis współautora)



Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Krzysztof Batko
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

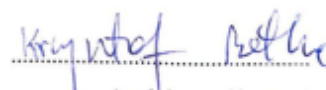
Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,5 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa;
- weryfikacji wyników;
- przygotowaniu oprogramowania;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr Paulina Mazur
Zakład Diagnostyki Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

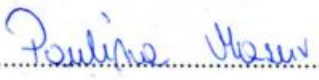
Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3,5 % i polegał na:

- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Małgorzata Banaszkiewicz
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,1 % i polegał na:

- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


.....

(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr hab. n. med. Marcin Krzanowski
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,1 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Dr hab. n. med. Marcin Krzanowski
specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOG
REUMATOLOG
1488073

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Paulina Gołasa
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

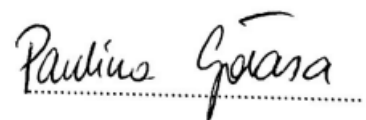
Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3,5 % i polegał na:

- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Białystok, dnia 11.01.2022

Prof. dr hab. n. med. Jacek A. Małyшко
I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,1 % i polegał na:

- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- korekcie i ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

70-19094* Prof. dr hab. Jacek Małyшко
specjalista nefrologii, hipertansjologii
transplantologii, dializacji
choroby nerek


(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr hab. n. med. Ryszard Drożdż
Zakład Diagnostyki Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,3 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Prof. UJ, dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients” opublikowanej w *Medicina*, vol. 57(12), 2021, str. 1348 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10,8 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu;
- pozyskaniu finansowania.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

13.3 Transgelin-2 in multiple myeloma: a new marker of renal impairment?

autorstwa: Karoliny Woziwodzkiej, Jolanty Małyszko, Ewy Koc-Żórawskiej, Marcina Żórawskiego, Pauliny Dumnickiej, Artura Jurczyszyna, Krzysztofa Batko, Pauliny Mazur, Małgorzaty Banaszekiewicz, Marcina Krzanowskiego, Pauliny Gołasy, Jacka A. Małyszko, Ryszarda Drożdża i Katarzyny Krzanowskiej, opublikowanej w *Molecules*.

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład [%]
Karolina Woziwodzka	<ul style="list-style-type: none">- opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej;- wykonanie bazy danych, zbieranie danych i ich opracowanie;- analiza i interpretacja wyników tej pracy;- analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii;- przygotowanie manuskryptu pracy;- weryfikacja wyników;- wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu.	34
Jolanta Małyszko	<ul style="list-style-type: none">- opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej;- analiza, interpretacja i weryfikacja wyników tej pracy;- analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii;- przygotowanie manuskryptu pracy;- korekta i ostateczne opracowanie manuskryptu;- nadzór nad ostateczną formą manuskryptu.	10,0
Ewa Koc-Żórawska	<ul style="list-style-type: none">- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych;- analiza i interpretacja wyników tej pracy;- analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii;	4,8

	<ul style="list-style-type: none"> - przygotowanie manuskryptu pracy; - ostateczne opracowanie manuskryptu. 	
<p>Marcin J. Żórawski</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie oznaczeń laboratoryjnych; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - opracowanie badań i metodologii. 	3,5
<p>Paulina Dumnicka</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie analizy statystycznej i interpretacja wyników tej pracy; - przygotowanie oprogramowania; - opracowanie danych; - opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu i ostateczne jego opracowanie; - nadzór nad ostateczną wersją manuskryptu. 	5,5
<p>Artur Jurczyszyn</p>	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - weryfikacja wyników; - wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu. 	4,0
<p>Krzysztof Batko</p>	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - opracowanie danych, analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa; - weryfikacja wyników; - przygotowanie oprogramowania; - wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu. 	4,5
<p>Paulina Mazur</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie oznaczeń laboratoryjnych; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań 	4,0

	i metodologii.	
Małgorzata Banaszekiewicz	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie bazy danych, zbieranie danych i ich opracowanie; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu pracy; - weryfikacja wyników. 	3,5
Marcin Krzanowski	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii; - przygotowanie manuskryptu pracy; - weryfikacja wyników; - wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu. 	4,1
Paulina Gołasa	<ul style="list-style-type: none"> - analiza piśmiennictwa; - weryfikacja wyników; - przygotowanie manuskryptu. 	3,0
Jacek A. Małyszko	<ul style="list-style-type: none"> - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii - przygotowanie i korekta manuskryptu; - weryfikacja wyników; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu. 	4,1
Ryszard Drożdż	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; - korekta i ostateczne opracowanie manuskryptu; - nadzór nad ostateczną formą manuskryptu. 	4,5
Katarzyna Krzanowska	<ul style="list-style-type: none"> - opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej; - analiza i interpretacja wyników tej pracy; 	10,5

	<ul style="list-style-type: none">- analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii;- przygotowanie manuskryptu pracy;- weryfikacja wyników;- wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu;- nadzór nad ostateczną formą manuskryptu.	
--	---	--

Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie tej publikacji w pracy doktorskiej lek. Karoliny Woziwodzkiej.

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Karolina Woziwodzka

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii

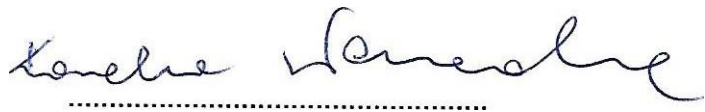
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- opracowanie koncepcji badań oraz stworzenie hipotezy badawczej;
- wykonanie bazy danych, zbieranie danych i ich opracowanie;
- analiza i interpretacja wyników tej pracy;
- analiza piśmiennictwa, opracowanie badań i metodologii;
- przygotowanie manuskryptu pracy;
- weryfikacja wyników;
- wizualizacja i ostateczne opracowanie manuskryptu.

Procentowy udział w jego powstanie określam na 34%.



.....

Warszawa, dnia 11.01.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impainment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10,0 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie, interpretacji i weryfikacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- korekcie i ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

of. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista dziedziny nefrologii klinicznej
hiettenstoyce, (podpis współautora)

Białystok, dnia 11.01.2022 r.

Dr hab. n. med. Ewa Koc-Żórawska
II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia
Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,8% i polegał na:

- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Białystok, dnia 11.01.2022 r.

Dr n. med. Marcin J. Żórawski
Zakład Medycyny Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

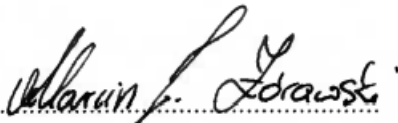
Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3,5 % i polegał na:

- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- opracowaniu badań i metodologii.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr n. med. Paulina Dumnicka
Zakład Diagnostyki Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5,5 % i polegał na:

- wykonaniu analizy statystycznej i interpretacji wyników tej pracy;
- przygotowaniu oprogramowania;
- opracowaniu danych;
- opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu i ostatecznym jego opracowaniu;
- nadzór nad ostateczną wersją manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn
Klinika i Katedra Hematologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,0 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy,
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

prof. dr hab. n. med. ARTUR JURCZYSZYN
...specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hematolog
980613909 (podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Krzysztof Batko
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

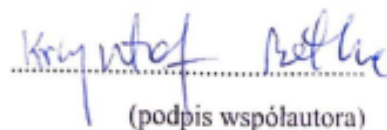
Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,5 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- opracowaniu danych, analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa;
- weryfikacji wyników;
- przygotowaniu oprogramowania;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr Paulina Mazur
Zakład Diagnostyki Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

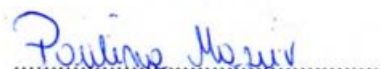
Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4% i polegał na:

- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Małgorzata Banaszkiewicz
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3,5 % i polegał na:

- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr hab. n. med. Marcin Krzanowski
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,1 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.

Dr hab. n. med. Marcin Krzanowski
specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOG
REUMATOLOG
1488073

(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Lek. Paulina Gołasa
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

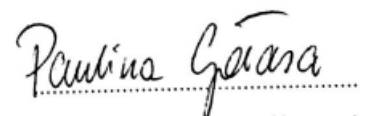
Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3,0 % i polegał na:

- analizie piśmiennictwa;
- weryfikacji wyników;
- przygotowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Karolinę Woźniowską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woźniowskiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

Białystok, dnia 11.01.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Jacek A. Małyszko
I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,1 % i polegał na:

- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu i korekcie manuskryptu;
- weryfikacji wyników;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


10424698 Prof. dr hab. Jacek A. Małyszko
specjalista nefrologii, hiperten-
zja, transplantologia, dializa
e-mail: jacek.malyszko@pwr.edu.pl

(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Dr hab. n. med. Ryszard Drożdż
Zakład Diagnostyki Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 4,5% i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- korekcie i ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 11.01.2022 r.

Prof. UJ, dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska
Katedra Nefrologii, Dializoterapii i Transplantologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Transgelin-2 in Multiple Myeloma: A New Marker of Renal Impairment?” opublikowanej w *Molecules*, vol. 27(1), 2022, str. 79 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10,5 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu;
- nadzorze nad ostateczną formą manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Karolinę Woziwodzką jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Karoliny Woziwodzkiej polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań oraz stworzeniu hipotezy badawczej;
- wykonaniu bazy danych, zbieraniu danych i ich opracowaniu;
- analizie i interpretacji wyników tej pracy;
- analizie piśmiennictwa, opracowaniu badań i metodologii;
- przygotowaniu manuskryptu pracy;
- weryfikacji wyników;
- wizualizacji i ostatecznym opracowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

Rozdział 14. Zgoda Komisji Bioetycznej - opinia i akceptacja poprawek

Poniżej zamieszczono opinię oraz akceptację poprawek (zgodę na przedłużenie prowadzenia badań oraz zgodę na wprowadzenie klauzuli RODO) Komisji Bioetycznej UJ na przeprowadzenie niniejszych badań.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Komisja Bioetyczna

Uniwersytetu

Jagiellońskiego

OPINIA

nr 1072.6120.248.2017 z dnia 30 listopada 2017 roku

Na zebraniu w dniu 30 listopada 2017 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 16 listopada 2017 r.

złożonym:

przez kierownika tematu: **dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska**
zatrudnionego **Katedra i Klinika Nefrologii UJCM**
31 – 501 Kraków, ul. Kopernika 15c

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Nowe markery uszkodzenia nerek, występowania ryzyka chorób sercowo – naczyniowych oraz zaburzeń gospodarki żelazowej pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem mnogim”.

Do wniosku dołączono:

1. Protokół badania, wersja 1 z dnia 16.11.2017 r.
2. Informacja dla uczestnika badania, wersja 1 z dnia 16.11.2017 r.
3. Formularz świadomej zgody uczestnika badania, wersja 1 z dnia 16.11.2017 r.
4. Zgoda na przetwarzanie danych osobowych i wgląd do dokumentacji medycznej uczestnika badania, wersja 1 z dnia 16.11.2017 r.
5. Lista piśmiennictwa.
6. Zgoda Kierownika Katedry i Kliniki Nefrologii UJCM na realizację badania.
7. Życiorys naukowy Wnioskodawcy.
8. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM wersja 1 z dnia 16.11.2017 r.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanego badania - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązek uzyskania pisemnej zgody każdej osoby wyrażającej wolę (gotowość) udziału w danym eksperymencie, zgodnie z obowiązującym przepisami,

2/ obowiązek przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
- raportu końcowego,

3/ warunek uwzględnienia w kryteriach wyłączenia zespołu kruchości.

Badanie może być prowadzone do dnia 30 listopada 2018 roku.

Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.

Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Kraków, dnia 30 listopada 2017 r.

Przewodnicząca
Komisji Bioetycznej UJCM

prof. dr hab. n. med. Piotr Tchorzewski

ul. Podwale 3/5

PL 31-118 Kraków

tel. +48 (12) 37 04 38

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ
DO WYŁĄCZNEGO WYKORZYSTANIA
DLA CELÓW STATYSTYCZNYCH
UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

Lista członków KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ biorących udział w podjęciu uchwały dotyczącej opinii nr 1072.6120.248.2017:

1. Przewodniczący: prof. dr hab. med. Piotr Thor – lekarz – chirurg ogólny/urolog

Thor

2. Z-ca Przewodniczącego: mgr Alicja Widera – psycholog kliniczny

Widera

3. prof. dr hab. med. Roman Pfitzner – lekarz – chirurg ogólny/kardiochirurg

Pfitzner

4. dr hab. med. Ewa Konduracka, prof. UJ – lekarz – internista/kardiolog

Konduracka

5. dr hab. med. Klaudia Stangel-Wójcikiewicz – lekarz – ginekolog-położnik

6. dr hab. med. Ewa Cichocka-Jarosz – lekarz – pediatra/alerolog

Cichocka-Jarosz

7. dr hab. n. med. Tomasz Kaczmarzyk – lekarz stomatolog – chirurg stomatolog

Kaczmarzyk

8. dr hab. med. Piotr Major – lekarz – chirurg ogólny

Major

9. dr hab. Jerzy Brusilo OFMConv. – duchowny

Brusilo

10. dr med. Aleksandra Goszcz – lekarz – internista/farmakolog kliniczny

Goszcz

11. dr med. Stefan Bednarz – lekarz – internista

Bednarz

12. dr med. Bartosz Grabski – lekarz – psychiatra/seksuolog

13. mgr Leszek Kądziela – radca prawny

Kądziela

14. Jolanta Kopeć – położna

Kopeć



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

AKCEPTACJA

dot. opinii nr: 1072.6120.248.2017 z dnia 30 listopada 2017 roku

TYTUŁ BADANIA:

„Nowe markery uszkodzenia nerek, występowania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń gospodarki żelazowej pacjentów z rozpoznany szpiczakiem mnogim”

WNIOSKODAWCA:

dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska
Katedra i Klinika Nefrologii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15c

Komisja Bioetyczna

Uniwersytetu

Jagiellońskiego

PRZEDSTAWIONE DOKUMENTY:

- 1) Zgłoszenie poprawki z dnia 06.09.2018 r.;
- 2) Protokół badania – wersja 2 z dnia 03.09.2018 r.;
- 3) Zgoda na przetwarzanie danych osobowych i wgląd do dokumentacji medycznej uczestnika badania – wersja 2 z dnia 03.09.2018 r.

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego na posiedzeniu w dniu 20 września 2018 r., po zapoznaniu się z wyżej wymienionymi dokumentami, pozytywnie zaopiniowała zgłoszoną poprawkę.

Lista członków Komisji Bioetycznej biorących udział w posiedzeniu:

Przewodniczący: prof. dr hab. med. Piotr Thor – lekarz – chirurg ogólny/urolog
Zastępca przewodniczącego: mgr Alicja Widera – psycholog kliniczny

Członkowie:

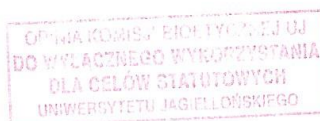
prof. dr hab. med. Roman Pfitzner – lekarz – chirurg ogólny/kardiochirurg
dr hab. med. Klaudia Stangel-Wójcikiewicz – lekarz – ginekolog-położnik
dr hab. med. Ewa Cichońska-Jarosz – lekarz – pediatra/alerlogolog
dr med. Aleksandra Goszcz – lekarz – internista/farmakolog kliniczny
dr med. Stefan Bednarz – lekarz – internista – przedstawiciel Okręgowej Rady Lekarskiej w Krakowie
mgr Leszek Kądziera – radca prawny
Jolanta Kopec – położna

Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi

Kraków, 20 września 2018 r.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej UJ

prof. dr hab. n. med. Piotr Thor



ul. Grzegorzeczka 20

PL 31-531 Kraków

tel. + 48 (12) 433 27 3

+ 48 (12) 433 27 4

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow.pl

AKCEPTACJA

dot. opinii nr: 1072.6120.248.2017 z dnia 30 listopada 2017 roku

TYTUŁ BADANIA:

„Nowe markery uszkodzenia nerek, występowania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń gospodarki żelazowej pacjentów z rozpoznanyym szpiczakiem mnogim”

WNIOSKODAWCA:

dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska
Katedra i klinika Nefrologii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15c

PRZEDSTAWIONE DOKUMENTY:

Zgłoszenie poprawki z dnia 11 października 2018 r. dotyczącej wyrażenia zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego na przedłużenie badania do 31 grudnia 2020 roku.

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego na posiedzeniu w dniu 25 października 2018 r., po zapoznaniu się z wyżej wymienionym dokumentem pozytywnie zaopiniowała zgłoszoną poprawkę.

Lista członków Komisji Bioetycznej biorących udział w posiedzeniu:


Przewodniczący: prof. dr hab. med. Piotr Thor – lekarz – chirurg ogólny/urolog
Zastępca przewodniczącego: mgr Alicja Widera – psycholog kliniczny

Członkowie:

prof. dr hab. med. Roman Pfitzner – lekarz – chirurg ogólny/kardiochirurg
dr hab. med. Ewa Konduracka, prof. UJ – lekarz – internista/kardiolog
dr hab. med. Ewa Cichocka-Jarosz – lekarz – pediatra/alerolog
dr hab. n. med. Tomasz Kaczmarzyk, prof. UJ – lekarz stomatolog – chirurg stomatolog
dr hab. Jerzy Brusilo OFMConv. – duchowny
dr med. Aleksandra Gościsz – lekarz – internista/farmakolog kliniczny
dr med. Stefan Bednarz – lekarz – internista – przedstawiciel Okręgowej Rady Lekarskiej w Krakowie
mgr Leszek Kądziela – radca prawny
Jolanta Kopeć – położna

Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi

Kraków, 25 października 2018 r.



1072.6120.248.2017



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Komisja Bioetyczna
Uniwersytetu
Jagiellońskiego

ul. Grzegorzewska 20

PL 31-531 Kraków

tel. + 48 (12) 433 27 39

+ 48 (12) 433 27 43

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow.pl