



Szczecin, 28.07.2023

Prof. dr hab. n med. Edyta Gołębiewska
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Nowańskiej-Furman pt.

„Rola receptorów dla endoteliny w odpowiedzi immunologicznej biorców nerki przeszczepionej”

Przewlekła choroba nerek należy do najczęstszych schorzeń przewlekłych ludności. Wprowadzanie coraz bardziej adekwatnej terapii nerkozastępczej przy użyciu hemodializy czy dializy otrzewnowej oraz postęp w immunosupresji po przeszczepieniu nerki, pozwoliły na osiągnięcie znaczącej poprawy przeżycia pacjentów, jak i przeszczepionych narządów. Jednym z kluczowych wyzwań współczesnej transplantologii pozostaje utrzymanie długoterminowej czynności przeszczepionej nerki. Jest to złożone zadanie, w którym na jeden z pierwszych planów wysuwa się reakcja humoralna (AMR – ang. antibody mediated rejection, odrzucanie zależne od przeciwciał), będąca najczęściej efektem nadmiernej minimalizacji immunosupresji bądź nieregularnego przyjmowania leków przez pacjenta. Rozpoznawanie odrzucania zależnego od przeciwciał uległo znaczącej poprawie dzięki wprowadzeniu czułych metod identyfikacji przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy (DSA, ang. donor specific antibodies) z wykorzystaniem technik molekularnych oraz oznaczania C4d w tkance nerkowej jako markera aktywacji dopełniacza. U części biorców przeciwciała we krwi obecne są w chwili przeszczepienia narządu, ale u wielu powstają one *de novo* i uważa się, że to właśnie one odgrywają kluczową rolę w patogenezie uszkodzenia morfologicznego i czynnościowego przeszczepu. Rola przeciwciał DSA w uszkodzeniu nerki przeszczepionej jest znana, okazało się jednak, że na przeżycie graftu wpływa również obecność przeciwciał nieswoistych dla antygenów HLA (skierowanych przeciw determinantom antygenowym

na śródbłonku naczyniowym, np. przeciw receptorowi typu 1 dla angiotensyny II i przeciw receptorowi A dla endoteliny 1); co więcej przeciwciała DSA są nieobecne nawet w 17-66% przypadkach AMR. Rola przeciwciał nie-HLA i ich działanie wewnątrz graftu nerkowego oraz znaczenie dla praktyki klinicznej nie zostało dokładnie poznane, stąd tematyka badań podjęta przez Doktorantkę, analizująca zależności między ekspresją receptorów A dla endoteliny w biopsji nerkowym i funkcją graftu oraz występowaniem odrzucania przeszczepu, jest aktualna i wpisuje się w nowoczesne trendy badań naukowych na poziomie światowym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Katarzyny Nowańskiej-Furman została przygotowana według obowiązujących wymogów prawnych, tj. zgodnie z art. 187 Ustawy z dnia 31 stycznia 2023 r. – *o zmianie ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz niektórych innych ustaw* (Dz. U. 2023 poz. 212) na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa ma typowy układ i obejmuje wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, cykl publikacji, po których następuje skrótowe podsumowanie i wnioski.

Spójny tematycznie zbiór 3 prac (2 prace oryginalne i 1 praca poglądowa) został opublikowany w indeksowanych czasopismach naukowych, o cyrkulacji międzynarodowej i znaczącym współczynniku oddziaływania. Sumaryczna wartość IF wynosi 7,955.

1. **Nowańska Katarzyna**, Donizy Piotr, Kościelska-Kasprzak Katarzyna, Kamińska Dorota, Krajewska Magdalena, Mazanowska Oktawia, Madziarska Katarzyna, Zmonarski Sławomir, Chudoba Paweł, Małkiewicz Bartosz, Hałoń Agnieszka, Klinger Marian, Banasik Mirosław: Endothelin A receptors expressed in renal blood vessels of renal transplant patients are connected with acute tubular necrosis or antibody mediated rejection, *Transplantation Proceedings*, 2018, vol.50, nr6, s.1760-1764, [13th Congress of the Polish Transplantation Society. Warsaw, Poland, October 12-14,2017], DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.05.001 IF:0.959.
2. **Nowańska Katarzyna**, Banasik Mirosław, Donizy Piotr, Kościelska-Kasprzak Katarzyna, Zmonarski Sławomir, Letachowicz Krzysztof, Kamińska Dorota, Mazanowska Oktawia, Augustyniak-Bartosik Hanna, Tukiendorf Andrzej, Chudiak Anna, Dawiskiba Tomasz, Hałoń Agnieszka, Krajewska Magdalena: Endothelin A receptors expressed in glomeruli of renal transplant patients may be associated with antibody-mediated rejection, *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol.10, nr3, art.422 [11s.], DOI:10.3390/jcm10030422 IF:4,964.

3. **Nowańska Katarzyna**, Wiśnicki Krzysztof, Kuriata-Kordek Magdalena, Krajewska Magdalena, Banasik Mirosław: The role of endothelin II type A receptor (ETAR) in transplant injury, *Transplant Immunology*, 2022, vol.70, art.101505 [7s.], DOI:10.1016/j.trim.2021.101505 IF:2,032.

Zgodnie z wymogami, poza swoim dorobkiem naukowym, Autorka rozprawy załączyła oświadczenia współautorów prac, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie. Warto byłoby załączyć również Uchwałę Komisji Bioetycznej dotyczącą projektu przeprowadzonych badań.

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. W pierwszej pracy Autorka poddała analizie populację 154 pacjentów po przeszczepieniu nerki, w pracy drugiej grupę badaną stanowiło 149 pacjentów z pogorszeniem funkcji przeszczepionej nerki.

Cele wykonywanych badań, ich metodyka wraz z analizą statystyczną oraz wyniki we wszystkich pracach zostały przedstawione prawidłowo. W oparciu o nie, Doktorantka wyciągnęła następujące wnioski:

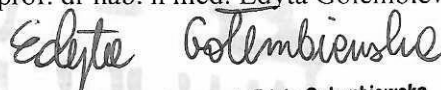
1. Ekspresja receptorów ETAR w małych i średnich naczyniach nerki przeszczepionej wydaje się być istotna w diagnostyce ostrej martwicy cewek nerkowych oraz odrzucania zależnego od przeciwciał.
2. Ekspresja receptorów ETA w kłębuszkach nerkowych nerki przeszczepionej wydaje się być potencjalnie interesującą cechą w diagnostyce uszkodzenia podczas odrzucania zależnego od przeciwciał.
3. Badanie receptorów ETA w biopsjach nerek przeszczepionych u chorych z pogorszeniem funkcji graftu, może pomóc w identyfikacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem odrzucania lub uszkodzenia alloprzeszczepu.
4. Receptory dla endoteliny mogą odgrywać rolę w patofizjologii po przeszczepieniu narządów mięsnych.
5. Ekspresja ETAR wykryta w biopsji przeszczepu może stać się dodatkowym narzędziem służącym do lepszego zrozumienia aktywności humoralnej.

Podczas czytania rozprawy doktorskiej recenzentowi nasunęły się dwa komentarze, które nie umniejszają wartości merytorycznej pracy, lecz stanowią propozycję do dyskusji:

1. Czy nasilenie ekspresji receptorów ETA w biopsji nerki przeszczepionej może mieć wpływ na wybór leczenia AMR?
2. W analizie immunohistochemicznej ekspresji ETAR w różnych kompartmentach biopsji nerki przeszczepionej (kłębuszek, nabłonek cewek, śródmiąższ, małe i średnie tętniczki) – do nasilenia zmian w kłębuszku Autorka przyjęła skalę dwustopniową, zaś do pozostałych struktur trzystopniową. Jaka była tego przyczyna?

Podsumowując, uważam, że rozprawa doktorska lek. Katarzyny Nowańskiej-Furman pt. „Rola receptorów dla endoteliny w odpowiedzi immunologicznej biorców nerki przeszczepionej” w pełni odpowiada wymogom określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. *o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* (Dz. U. 65, poz. 95 z późn. zm.) i w związku z art. 187 Ustawy z dnia 31 stycznia 2023 r. *o zmianie ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz niektórych innych ustaw* (Dz. U. 2023 poz. 212) na stopień doktora nauk medycznych, stąd zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na oryginalny wkład Autorki w poszerzenie wiedzy w omawianej tematyce wnoszę o wyróżnienie *summa cum laude* niniejszej rozprawy.

prof. dr hab. n. med. Edyta Gołembiewska



Prof. dr. hab. n. med. Edyta Gołembiewska
specjalista chorób wewnętrznych,
nefrologii i transplantologii klinicznej
7620152