

WOW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ
Zastępca przewodniczącego

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Mucha
Klinika Immunologii, Transplantologii i
Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59
02-006 Warszawa

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ	
wpi. dnia	09-10-2023
L. dz. RN-BM/	1767

Warszawa, 29.9.2023

Szanowna Pani

Prof. dr hab. AGNIESZKA HAŁOŃ

Przewodnicząca

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. J. Mikulicza-Radeckiego 5

50-345 Wrocław

Recenzja pracy doktorskiej lekarza **PAWŁA POZNAŃSKIEGO** p.t.:

„Analiza mechanizmów skuteczności leczenia immunosupresyjnego u biorców przeszczepu nerki z wykorzystaniem parametrów farmakogenomicznych i farmakokinetycznych metabolizmu leków, a także oceny działań niepożądanych i jakości życia”

Promotor: Dr hab. n. med. Dorota Kamińska

Wielce Szanowna Pani Przewodnicząca,

Leczenie immunosupresyjne obok operacji przeszczepienia narządu jest jednym z dwóch fundamentów transplantologii. Ideałem, do którego dążymy jest z jednej strony zabezpieczenie przeszczepionego narządu lub tkanki przed tym co potocznie nazywamy „odrzucaaniem przeszczepu”, a z drugiej strony uniknięcie działań niepożądanych. Jest to stan chwiejnej równowagi, bowiem balansujemy między zbyt małą a zbyt dużą immunosupresją. Pomimo kilkudziesięciu lat stosowania leków immunosupresyjnych i doświadczenia wielu ośrodków transplantacyjnych na świecie, nie ma ustalonego schematu czy też schematów postępowania, które na przestrzeni ostatnich 20-30 lat przyczyniłyby się do istotnego wydłużenia życia przeszczepionego narządu.

Leczenie immunosupresyjne z definicji wpływa na układ immunologiczny, który u każdego z nas funkcjonuje inaczej. Wiemy, że zmienia się on wraz z biegiem lat (starzenie), w zależności od choroby oraz w wyniku stosowanego leczenia. Leczenie immunosupresyjne stosowane u osób po transplantacji, nie poprawia funkcjonowania układu immunologicznego, ale *de facto* dodatkowo upośledza jego funkcjonowanie, narażając pacjenta na powikłania. Stąd wynika trudność ustalenia najlepszego – dosłownie najbezpieczniejszego - schematu immunosupresji dla biorcy przeszczepu.

Dlatego wszelkie prace, mające na celu udoskonalenie metod leczenia immunosupresyjnego i jego monitorowania zasługują na poparcie. Bowiem w efekcie może poprawić to jakość życia biorców przeszczepu a z punktu widzenia płatnika zmniejszyć koszty leczenia. Stąd, w mojej ocenie, uzasadnienie mają badania podjęte przez Doktoranta.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska ma typowy układ i składa się ze 145 stron maszynopisu. W tekście zawarte są 63 tabele oraz 6 rycin. Autor powołał się na 230 pozycji piśmiennictwa, wśród których są publikacje pochodzące z własnego ośrodka. Należy podkreślić, że bibliografia jest dobrana bardzo starannie, a potwierdzeniem rzetelnego opracowania tematu przez doktoranta jest odwołanie się do publikacji z szerokiego okresu sięgającego aż 1960 roku. Ponad 30% referencji to publikacje z ostatnich 5 lat.

Wprowadzenie Autor podzielił na omówienie: a) alloodpowiedzi na przeszczepiony narząd oraz b) leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki. Całe Wprowadzenie czyta się z przyjemnością co tylko potwierdza doskonale rozumienie tematu oraz doświadczenie kliniczne Autora. Ale biorąc pod uwagę temat pracy, szczególną uwagę zwracam na podrozdziały: 1.3.4 - Mechanizmy działania leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu podtrzymującym; 1.3.5 – Metabolizm, interakcje i działania niepożądane leków immunosupresyjnych oraz 1.3.6 – Personalizacja leczenia immunosupresyjnego. Tytuł ostatniego podrozdziału w rzeczywistości jest celem omawianej pracy doktorskiej. Tak zaprezentowane Wprowadzenie stanowiło znakomitą podstawę merytoryczną do postawienia pytań badawczych i przeprowadzenia badań własnych.

Celami pracy była ocena wpływu stosowanego protokołu immunosupresyjnego na losy przeszczepionej nerki oraz występowanie działań niepożądanych z uwzględnieniem:

- 1) monitorowania farmakokinetycznej ekspozycji na kwas mykofenolowy oraz takrolimus;
- 2) analizy polimorfizmów genów wpływających na metabolizm leków immunosupresyjnych;
- 3) wyników rutynowych badań laboratoryjnych, w tym parametrów systemowej odpowiedzi zapalnej;
- 4) monitorowania polifarmakoterapii i interakcji międzylekowych.

Cele pracy są spójne i adekwatne do tematu pracy.

W części **Materiały i metodologia** Autor opisał badaną grupę pacjentów (130 osób) wraz z kryteriami włączenia lub wyłączenia do badania na podstawie uzyskanej zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Omówiono metody wykorzystane w pracy: 1) analizę danych demograficznych i klinicznych; 2) wyniki rutynowych badań laboratoryjnych; 3) ocenę farmakokinetyczną; 4) analizę farmakogenomiczną; 5) analizę potencjalnych interakcji pomiędzy lekami; 6) badanie ankietowe na podstawie autorskiego kwestionariusza; 7) metody analizy statystycznej.

Całość przedstawiona jest w sposób dobry, ma uzasadnienie a opisane techniki są prawidłowe.

Wyniki omówione są na 50 stronach (!) w sposób bardzo szczegółowy i zawierają szereg tabel oraz rycin ułatwiających zrozumienie. Kontynuacją metodologii i wyników jest **Dyskusja**.

We **Wnioskach** Doktorant przedstawił odpowiedzi na pytania zawarte w celu pracy odnosząc się do:

- 1) zakresu stężeń minimalnych MMF ocenianych na podstawie AUC oraz współczynnika C/D dla takrolimusu;
- 2) znaczenia diagnostyki genetycznej w zakresie polimorfizmów CYP3A4, CYP3A5 oraz ABCB1 3435C>T;
- 3) znaczenia stosowania AUC dla MMF wyliczanego ze wzorów LSS w przypadku występowania cech uszkodzenia wątroby;
- 4) konieczności monitorowania zalecanej farmakoterapii pod kątem występowania interakcji z powodu wpływu rutynowo stosowanych leków (w tym OTC) na parametry farmakoterapii leczenia immunosupresyjnego.

Składowe rozprawy zostały przedstawione w **Streszczeniu** w języku polskim i angielskim.

Do rozprawy nie mam uwag merytorycznych.

Podsumowując, uważam, że temat pracy doktorskiej jest bardzo ciekawy. Został dobrze dobrany, dotyczy problematyki niezwykle ważnej z punktu widzenia medycyny, w szczególności leczenia immunosupresyjnego i transplantologii. Autor zaprezentował doskonałą znajomość piśmiennictwa naukowego zarówno publikowanego przed laty jak i ostatnio, co zasługuje na podkreślenie. Widzimy to we wprowadzeniu, opisie wyników jak i w dyskusji. Doktorant zadał bardzo istotne pytania kliniczne a następnie wykazał się dojrzałością w analizie badawczej i wnioskowaniu. Dokonał prawidłowej analizy danych, przedstawił i opisał wyniki prawidłowo uzasadniając. Autor nie starał się nadinterpretować uzyskanych wyników, co podkreślam. Wnioski sformułowane są w sposób czytelny i co jest bardzo istotne mają odniesienie praktyczne.

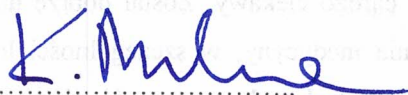
Przeprowadzone przez Doktoranta badania mają wysoką wartość merytoryczną. Są nowatorskie, mają istotną wartość naukową oraz walory kliniczne. Cała praca tak może służyć jako spójny i pomocny podręcznik leczenia i monitorowania immunosupresji u biorców przeszczepu nerki.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza **PAWŁA POZNAŃSKIEGO** p.t.: „**Analiza mechanizmów skuteczności leczenia immunosupresyjnego u biorców przeszczepu nerki z wykorzystaniem parametrów farmakogenomicznych i farmakokinetycznych metabolizmu leków, a także oceny działań niepożądanych i jakości życia**”, spełnia wszelkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Jest oryginalnym i wartościowym dorobkiem Autora oraz Ośrodka, z którego pochodzi. Z przyjemnością mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Pawła Poznańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, w oparciu o rozdział 1, §26. pkt 2. Uchwały Nr 2059 z dnia 23.09.2019 r. Senatu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w sprawie określenia trybu postępowania w sprawie nadania stopnia doktora, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Poznańskiego. Uzasadnieniem są m.in.:

- a) duża wartość merytoryczna rozprawy;
- b) szeroki panel zastosowanej metodologii, istotne z punktu widzenia medycyny wyniki oraz wnioski;
- c) możliwość zastosowania wniosków pracy w praktyce klinicznej i leczeniu immunosupresyjnym, nie tylko wśród osób po transplantacji narządów.

Z należnym szacunkiem



Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Mucha