

Łódź, 26 października 2019

**dr hab. n. med. prof. nadzw. Ilona Kurnatowska**

Zakład Farmakologii Klinicznej  
I Katedra Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
*ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl*

## RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek Doroty Bartoszek

**„Ocena wpływu funkcjonalnej aktywności układu dopełniacza u dawców zmarłych i u biorców na funkcję przeszczepionej nerki”**

promotor: dr hab. n. med. prof. nadzw. Oktawia Mazanowska

Przeszczepianie nerek jest najskuteczniejszą metodą leczenia nerkozastępczego, pozwalającą na dłuższe przeżycie i lepszą jakość życia chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Dzięki coraz doskonalszym metodom chirurgicznym oraz terapii immunosupresyjnej znacznie poprawia się wczesne przeżycie nerki przeszczepionej, w mniejszym stopniu również przeżycie długoterminowe. Na wyniki wczesne jak i długoterminową czynność nerki przeszczepionej wpływ ma wiele czynników. Należą do nich m.inn. zjawiska występujące w bezpośrednim okresie okołoprzeszczepowym takie jak zmiany niedokrwiennie-reperfuzyjne, indukujące wiele zjawisk immunologicznych, wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF), ale także epizody ostrego odrzucania zarówno komórkowego jak i humoralnego mające wpływ na rozwój przewlekłej dysfunkcji przeszczepionego narządu. Wśród licznych mechanizmów immunologicznych wywierających bezpośredni wpływ na przeszczepioną nerkę niewątpliwie należy zaliczyć kaskadę układu dopełniacza. Aktywacja układu dopełniacza, która następuje wskutek śmierci mózgu dawcy, uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego oraz reakcji odrzuceniowej we wczesnej fazie po przeszczepieniu, jest jednym z czynników indukujących uszkodzenie przeszczepianego narządu. Główną funkcją układu

dopełniacza jest zabezpieczenia organizmu przed drobnoustrojami, a także eliminacja apoptotycznych i zmodyfikowanych komórek organizmu oraz kompleksów immunologicznych. Układ dopełniacza odgrywa istotną rolę w inicjacji reakcji zapalnej. Do aktywacji kaskady dopełniacza dochodzi także w wyniku fizycznych

i metabolicznych zmian zachodzących w organizmie. Wyróżniamy trzy szlaki aktywacji układu dopełniacza: klasyczny, lektynowy i alternatywny. Doktoranta w materiale naukowym przedstawionym mi do oceny postanowiła ocenić udział aktywności układu dopełniacza oraz jego wpływ na funkcję nerki przeszczepionej.

Temat pracy doktorskiej lek. Doroby Bartoszek „**Ocena wpływu funkcjonalnej aktywności układu dopełniacza u dawców zmarłych i u biorców na funkcję przeszczepionej nerki**” należy uznać za ważny i klinicznie istotny, wpisujący się w nurt badań nad patogenezą, a co za tym idzie możliwością zapobiegania zmianom niedokrwienno-reperfuzyjnym w nerce przeszczepionej oraz ograniczeniu występowania ostrego odrzucania, ale i przewlekłego uszkodzenia nerki przeszczepionej, które jak dziś wydaje się ma przede wszystkim podłoże immunologiczne. W dobie możliwości farmakologicznej interwencji w kaskadę układu dopełniacza, badania oceniające jego udział w w/w procesach mogą przyczynić się do poprawy zarówno czynności jak i przedłużenia funkcji nerki przeszczepionej.

Trzon przedstawionej mi do oceny dysertacji stanowią trzy prace. Jedna, opublikowana w 2014 r. o charakterze poglądowym w której doktorantka jest jednym z współautorów oraz dwie prace oryginalne w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Wszystkie prace ukazały się w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

1. Kościelska-Kasprzak K., Bartoszek D., Myszką M., Żabińska M., Klinger M.: The complement cascade and renal disease. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014 Feb;62(1): 47-57
2. Bartoszek D, Mazanowska O, Kościelska-Kasprzak K, Kamińska D, Lepiesz A, Chudoba P, Myszką M, Żabińska M, Klinger M.: Functional Activity of the Complement System in Deceased Donors in Relation to Kidney Allograft Outcome. Transplant Proc. 2018 Jul - Aug;50 (6):1697-1700.
3. Bartoszek D., Mazanowska O., Kościelska-Kasprzak K., Lepiesz A., Myszką M., Żabińska M., Krajewska M., Klinger M. Post-transplant Alternative Complement Pathway Activation Influences Kidney Allograft Function. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2019 Apr 26.

Praca poglądowa należąca do cyklu prac zgłoszonych jako podstawa dysertacji stanowi doskonały wstęp do prowadzonych przez doktorantkę badań.

Przedstawiony cykl publikacji jest spójny tematycznie. Prace dotyczą oceny funkcjonalnej aktywności szlaku klasycznego, lektynowego i alternatywnego układu dopełniacza u dawców zmarłych (praca z 2018 r.) i u biorców przeszczepu nerki (praca z 2019r.) w okresie okołotransplantacyjnym oraz wpływu aktywacji kaskady dopełniacza na funkcję przeszczepionego narządu i świadczą o rzeczywistym zainteresowaniu doktorantki tematem, a także znajomości zagadnienia.

Publikacje te przekładają się na łączny IF 6,973 (w tym jako pierwszy autor 3,797) oraz 65 pt MNiSW (40 jako pierwszy autor). Prace przeszły przez gęste recenzenckie sito międzynarodowych ekspertów, co świadczy o ich dużej wartości naukowej. Załączone odbitki publikacji Doktoranta poprzedza krótkim streszczeniem zawierającym wprowadzenie do tematu badań, cel pracy oraz omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład dysertacji.

Cel pracy został sformułowany w sposób jasny i przejrzysty. Doktorantka w swoim założeniu postanowiła ocenić funkcjonalną aktywność szlaku klasycznego, lektynowego i alternatywnego układu dopełniacza u dawców zmarłych i u biorców przeszczepu nerki w okresie okołotransplantacyjnym oraz przeanalizować wpływ aktywacji kaskady dopełniacza na funkcję przeszczepionego narządu

Kolejne prezentowane prace wykazują konsekwentną realizację postawionych przez Doktorantkę tez, a doskonałym wprowadzeniem do zagadnienia jest jak już wspomniano opublikowana jako pierwsza obszerna praca pogładowa wprowadzająca czytelnika w meandry udziału kaskady dopełniacza w patogenezie chorób nerek w tym procesach zachodzących u biorców przeszczepu nerki.

Najcenniejszym elementem rozprawy są prace oryginalne. W pierwszej z nich, autorka na podstawie badań przeprowadzonych wśród 64 zmarłych dawców, 122 biorców nerek oraz 27 zdrowych ochotników stanowiących grupę kontrolną (*Bartoszek D, Mazanowska O, Kościelska-Kasprzak K, Kamińska D, Lepiesza A, Chudoba P, Myszka M, Żabińska M, Klinger M.: Functional Activity of the Complement System in Deceased Donors in Relation to Kidney Allograft Outcome. Transplant Proc. 2018 Jul - Aug;50 (6):1697-1700.*) wykazała, istotnie wyższy poziom alternatywnego szlaku aktywacji układu dopełniacza u dawców w porównaniu do zdrowych osób. Natomiast stwierdziła, że poziom żadnego z ocenianych szlaków układu dopełniacza: klasyczny, lektynowy ani alternatywny u dawcy nie miał wpływu na czynność nerki przeszczepionej u biorcy w rocznym okresie obserwacji, głównym zaś determinantem funkcji przeszczepionego narządu był wiek dawcy.

W drugiej pracy (*Bartoszek D., Mazanowska O., Kościelska-Kasprzak K., Lepiesza A., Myszka M., Żabińska M., Krajewska M., Klinger M. Post-transplant Alternative Complement Pathway Activation Influences Kidney Allograft Function. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2019 Apr 26*), Doktorantka

oceniła funkcjonalną aktywność układu dopełniacza trzech szlaków: szlaku klasycznego (CP), lektynowego (LP) i alternatywnego (AP) u 42 biorców alloprzeszczepu nerki oraz 24 zdrowych ochotników w kilku punktach czasowych: przed zabiegiem przeszczepienia (odzwierciedla aktywność u chorych przewlekle dializowanych: HD i dializowanych otrzewnowo), godzinę po reperfuzji oraz w 1, 3 i 7 dobie po transplantacji. Odniosła również poziom aktywności od czasu ciepłego niedokrwienia, wystąpienia opóźnionej czynności przeszczepu oraz czynności przeszczepu w 3 miesiącu po KTx. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziła:

1. wyższą funkcjonalną aktywność szlaku alternatywnego u pacjentów dializowanych w porównaniu do zdrowych osób.
2. wyższy poziom funkcjonalnej aktywności AP u pacjentów dializowanych otrzewnowo do grupy biorców hemodializowanych.
3. korzystny efekt eliminacji drugiego ciepłego niedokrwienia na zmniejszenie aktywacji szlaku AP.
4. niższy poziom aktywności szlaku alternatywnego u biorców, u których nerka podjęła funkcję z opóźnieniem, co świadczyć może o wzmożonej aktywacji szlaku AP
5. lepszą czynność przeszczepionego narządu w 3 miesiącu po KTx u pacjentów którzy w mieli wyższy poziom aktywności szlaku AP oceniany w 3 dobie po zabiegu
6. nie zaobserwowała wpływu funkcjonalnej aktywności szlaku CP i LP na funkcję przeszczepionego narządu.

Przygotowane przez lek. Dorotę Bartoszek streszczenie, załączone do cyklu publikacji stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych, zawiera bardzo zwięzłe (może nieco zbyt skrótowe) omówienie metodyki i wyników prac składających się na dysertację doktorską. Mankamentem streszczenia, które wprowadza czytelnika w tematykę oraz stanowi swego rodzaju rezume dysertacji opartej na omówionym cyklu, jest brak ogólnego podsumowania wyników obu prac oryginalnych w postaci całościowych wniosków dotyczących znaczenia funkcjonalnej aktywności układu dopełniacza trzech ocenianych szlaków na różne parametry związane z różnymi aspektami funkcjonowania przeszczepionego narządu. Choć nie jest to element formalnie wymagany w tego typu pracy, to biorąc pod uwagę rozległą wiedzę autorki oraz znajomość najnowszej literatury chętnie zapoznałabym się z krótkim podsumowaniem uzyskanych wyników i przedstawieniem ich na tle doniesień innych autorów. Co prawda w każdej z przedstawionych w cyklu prac Doktorantka omawia wyniki i przeprowadza krytyczną dyskusję, więc nie umniejsza brak takowej dyskusji w całościowej wysokiej ocenie recenzowanego dzieła.

O pionierskości przeprowadzonych badań oraz o śledzeniu przez Doktorantkę na bieżąco literatury tematu świadczy ranga czasopism w których opublikowała swoje prace, zwłaszcza *Arch*

*Immunol Ther Exp*, którego współczynnik wpływu wynosi 2,991. W obu pracach oryginalnych, zacytowano bardzo dobrze dobrane pozycje piśmiennictwa, część z nich to prace najnowsze opublikowane po 2017 roku.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Doroty Bartoszek spełnia wszystkie wymogi na stopień doktora nauk medycznych. Doktorantka podjęła ważny z klinicznego punktu widzenia temat badawczy, sformułowała interesujące cele pracy, zastosowała właściwe metody umożliwiające ich realizację oraz wykazała umiejętność wszechstronnej analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej wiedzy i właściwego wnioskowania.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Doroty Bartoszek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n med. Prof. nadzw Ilona Kurnatowska