

Recenzja rozprawy doktorskiej p. **Doroty Bartoszek**

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

Wiedza na temat układu dopełniacza odkrytego 130 lat temu jako bakteriobójcze białko termolabilne ciągle wzrasta. Pierwsi uczeni zajmujący się nim: belgijski lekarz bakteriolog Jules Bordet oraz niemiecki chemik i lekarz Paul Ehrlich zostali uhonorowani nagrodami Nobla. Dziś wiemy, iż zespół białek, powiązanych z nimi receptorów i regulatorów biorący udział w odporności liczy kilkadziesiąt białek i nadal jest w centrum zainteresowań wielu uczonych, zwłaszcza tych zajmujących się mechanizmami patofizjologicznymi chorób. Warto nadmienić, że noblista Paul Ehrlich studiował na Uniwersytecie Wrocławskim (wówczas Królewski Uniwersytet w Breslau), co stanowi piękny przykład podtrzymania naukowych zainteresowań i tradycji.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa stanowi cykl trzech tematycznie powiązanych publikacji. Pierwszą z nich wprowadzającą w temat jest praca pogładowa: Kościelska-Kasprzak K., **Bartoszek D.**, Myszka M., Żabińska M., Klinger M.: „**The complement cascade and renal disease.**” *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2014; 62(1): 47-57.** Autorzy rozważają podstawowe mechanizmy działania układu dopełniacza oraz jego rolę w powstawaniu patologii wielu chorób nerek, w tym kłębuszkowych zapaleń, układowych zapaleń naczyń, zespołu hemolityczno-mocznicowego, stanu przedzucawkowego. Autorzy omawiają również stan ówczesnej wiedzy na temat zaangażowania układu dopełniacza w procesy odrzucania przeszczepionej nerki oraz wskazują na możliwości zastosowania leczenia ukierunkowanego na układ dopełniacza w przyszłości. Praca została opublikowana w renomowanym, recenzowanym czasopiśmie immunologicznym i posiada wysoki wskaźnik oddziaływania IF 3,176.

Kolejna praca należąca do cyklu rozprawy doktorskiej jest oryginalną pracą badawczą, w której doktorantka jest pierwszym autorem: **Bartoszek D**, Mazanowska O, Kościelska-Kasprzak K, Kamińska D, Lepiesza 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; 50(6): 1697-1700** (IF 0,806). Badana populacja dawców zmarłych liczyła 64 osoby (28 kobiet i 36 mężczyzn), grupa kontrolna 27 zdrowych ochotników (14 kobiet, 13 mężczyzn). Funkcjonalna aktywność poszczególnych dróg kaskady dopełniacza: klasycznej, lektynowej i alternatywnej była mierzona w surowicy uzyskanej bezpośrednio przed pobraniem narządów za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA (Wieslab, COMP 300). Funkcjonalna aktywność odzwierciedla stan aktywacji poszczególnych szlaków układu dopełniacza, a mianowicie obniżona świadczy o aktywacji danego szlaku. Grupa badaczy stwierdziła, że jedynie droga alternatywna jest statystycznie istotnie bardziej aktywna u dawców w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono żadnego istotnego statystycznie wpływu badanych poszczególnych dróg aktywacji układu dopełniacza na czynność wydalniczą nerki przeszczepionej. Głównym czynnikiem, który miał statystycznie znamieny wpływ na czynność graftu był wiek dawcy. Należy podkreślić nowatorski charakter tej publikacji: jest to pierwsza praca dotycząca oceny aktywności szlaków aktywacji układu dopełniacza u dawcy po stwierdzonej śmierci mózgu. Doktorantka umieściła w streszczeniu rozprawy doktorskiej stwierdzenie, iż „w grupie dawców, którzy cechowali się zwiększoną aktywnością LP, filtracja kłębuszkowa (eGFR) u biorców była istotnie niższa w trzeciej dobie po zabiegu przeszczepienia ( $p=0,03$ )”, które nie znajduje odbicia w wynikach zamieszczonych w publikacji (Tabela 2), a być może jest przytoczeniem wyników własnych nie zamieszczonych w publikacji.

Trzecią pracą włączoną do cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską: jest: **Bartoszek D.**, Mazanowska O., Kościelska-Kasprzak K., Lepiesza A., Myszką M., Żabińska M., Krajewska M., Klinger M.: **„Post-transplant Alternative Complement Pathway Activation Influences Kidney Allograft Function.** *Arch Immunol Ther Exp.* **2019; doi: 10.1007/s00005-019-00541-w** (IF: 2.991). Funkcjonalna aktywność poszczególnych szlaków układu

dopełniacza oceniana była u 42 biorców nerki bezpośrednio przed zabiegiem przeszczepienia, godzinę po reperfuzji oraz w 1, 3 i 7 dobie po transplantacji. Grupę kontrolną stanowiło 24 zdrowych ochotników. Metoda badania aktywności układu dopełniacza jest identyczna z metodą w poprzednio omawianej pracy w populacji dawców. Niezmiernie istotnym jest fakt, iż 62% biorców była operowana techniką skracającą czas drugiego ciepłego niedokrwienia dzięki zastosowaniu schładzania powierzchni nerki w specjalnym polietylenowym worku (Raguse GmbH Germany) na czas wykonywania zespożeń naczyniowych. Pacjenci operowani z wykorzystaniem tej metody mieli statystycznie istotnie wyższy poziom mierzonej funkcjonalnej aktywności szlaku alternatywnego, co oznacza, iż jego aktywacja była statystycznie znacznie niższa w porównaniu do pacjentów operowanych metodą tradycyjną. Wykazano również związek aktywności alternatywnej drogi dopełniacza z późniejszą czynnością wydalniczą graftu. Wyrazy uznania należą się zespołowi badaczy wraz z doktorantką jako pierwszym autorem za niniejszą publikację, która jest pionierskim badaniem układu dopełniacza w surowicy biorców i jego związku z funkcją przeszczepu.

Gratulując znakomitych, pionierskich w zakresie badania aktywacji szlaków dopełniacza u zmarłych dawców oraz biorców przeszczepionej nerki publikacji, stwierdzam, że w mojej ocenie praca spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z póź. zm.). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pani mgr Doroty Bartoszek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Ewa Król