

Szczecin 04.08.2020 r.

Dr hab. n. med. Marek Myślak
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Ordynator Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Sas-Strózik
na temat:

„Znaczenie receptorów typu I dla angiotensyn II w odpowiedzi humoralnej po przeszczepieniu nerki ”

Przewlekła choroba nerek urasta do rangi chorób społecznych XXI wieku i wiąże się ze stale rosnącym zapotrzebowaniem na leczenie nerkozastępcze. Skuteczność zapobiegania i leczenia odrzucania o charakterze T-komórkowym pozwoliła na osiągnięcie bardzo dobrego przeżycia przeszczepów w okresie wczesnym. Odrzucanie o charakterze humoralnym związane z przeciwciałami anty -HLA specyficznymi dla antygenów dawcy (DSA) może pojawić się już we wczesnym okresie po transplantacji zwłaszcza u pacjentów immunizowanych oraz staje się jedną z głównych przyczyn dysfunkcji i utraty allograftu w okresach późniejszych. Od czasu odkrycia, że reakcje immunologiczne przeciw narządowi dawcy mogą być egzekwowane także przez przeciwciała skierowane wobec antygenów non-HLA, analiza reakcji zachodzących na poziomie humoralnym stała się znacznie bardziej złożona. Jednym z antygenów w przeszczepionym narządzie dawcy, wobec którego może rozwinąć się reakcja humoralna biorcy, są struktury reprezentujące receptory typu I dla Angiotensyny II. W nerkach reprezentacja tych receptorów jest szczególnie znaczna.

O ile znaczenie samych przeciwciał anty-AT1R zostało już dość dobrze poznane, o tyle wpływ ekspresji receptorów typu I dla angiotensyny II na funkcję i przeżycie allograftu, jest jak dotychczas przedmiotem badań prezentowanym w niewielu doniesieniach.

Dlatego też podjęcie przez doktorantkę tematyki i głównego celu badań jakim jest ocena występowania oraz znaczenie ekspresji receptorów AT1 w bioptatach przeszczepionej nerki, należy uznać za bardzo odkrywcze i nowatorskie.

Na **rozprawę** doktorską składa się cykl trzech prac opublikowanych w latach 2018-2020, jednej poglądowej i dwóch oryginalnych. W pracy oryginalnej zatytułowanej **„Histopathological Relevance of Angiotensin II Type 1 Receptor in Renal Transplant Biopsy”**, opublikowanej w języku angielskim w „Transplantation Proceedings” doktorantka przeanalizowała obecność receptorów AT1 w biopsjach przeszczepionej nerki pobranych od 118 chorych z pogorszeniem funkcji allograftu. Największą gęstość receptorów AT1 stwierdzono w komórkach nabłonka cewek, a utrata przeszczepu w rocznej obserwacji korelowała dodatnio z nasileniem ich ekspresji.

W pracy oryginalnej pod tytułem **„Angiotensin II Type 1 Receptor Expression in Renal Transplant Biopsies and Anti-AT1R Antibodies in Serum Indicates the Risk of Transplant Loss”** opublikowanej w języku angielskim w „Transplantation Proceedings”, doktorantka u 156 biorców nerki zbadała ekspresję receptorów AT1 w biopsjach oraz przeciwciała anty-AT1R w surowicy krwi. Biorcy, u których w przeszczepionej nerce stwierdzono ekspresję receptorów AT1 i równocześnie obecność przeciwciał przeciwko tym receptorom mieli najszybsze pogorszenie funkcji przeszczepu oraz utratę przeszczepu w okresie dwóch lat. W części tych biopsji stwierdzano cechy humoralnego odrzucania przeszczepionej nerki, opornego na intensywne leczenie immunosupresyjne.

W pracy poglądowej pod tytułem **„The Significance of Angiotensin II Type 1 Receptor in Renal Transplant Injury”**, opublikowanej w „Advances in Clinical and Experimental Medicine” autorka podsumowuje współczesną wiedzę na temat odpowiedzi humoralnej na antygeny non-HLA w przeszczepie, ze szczególnym uwzględnieniem roli receptora AT1 oraz przeciwciał anty-AT1. Doktorantka wykazała wszechstronną wiedzę i umiejętność jasnego i praktycznego przekazu informacji jakiego można oczekiwać od artykułu poglądowego. Wnioski jakie badaczka sformułowała na podstawie własnych badań i przedstawione w podsumowującej pracy poglądowej wskazują na istotne znaczenie obecności oraz ekspresji receptorów AT1, (szczególnie w przedziale cewkowo-śródmiaższowym allograftu nerki) na funkcję i przeżycie przeszczepu. Badaczka wykazała, że obecność przeciwciał anty AT1 może być przyczyną reakcji humoralnej uszkadzającej przeszczep, wykraczającej poza ramy typowej odpowiedzi immunologicznej skierowanej wobec obcych dla biorcy antygenów HLA dawcy.

Przedstawiony do recenzji dorobek doktorantki składający się z cyklu trzech prac naukowych jest spójny tematycznie, wartościowy naukowo i w sposób wyczerpujący przedstawia problematykę dotyczącą znaczenia receptorów typu 1 dla angiotensyny II w odpowiedzi humoralnej po przeszczepieniu nerki. Ponieważ ten rodzaj reakcji immunologicznych nie jest standardowo analizowany w praktyce klinicznej, zwrócenie uwagi na HLA niezależne odpowiedzi humoralne ma wartość praktyczną, gdyż uwrażliwia klinicystę na istotne mechanizmy immunologiczne, mogące leżeć u podstawy uszkodzenia i pogarszania funkcji przeszczepów. Monitorowanie przeciwciał non-HLA, a w szczególności anty- AT1R może istotnie przyczynić się do wdrażania nowych procedur diagnostyczno-terapeutycznych. Niezwykle wartościowe jest wykazanie przez doktorantkę znaczenia ekspresji receptorów dla angiotensyny II dla przeżycia allograftu, zwłaszcza w sytuacji, gdy HLA zależne reakcje humoralne uszkodzają śródbłonek narządu ze zwiększoną ekspresją AT1R w mikrokrażeniu.

Podsumowując uważam, że rozprawa doktorska lekarz Agnieszki Sas-Strózik spełnia warunki określone w art.13 ust.1 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (DZ.U. Nr 65, poz.595, z późn.zm.)

Wnioskuje do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Agnieszki Sas-Strózik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuje o wyróżnienie pracy „summa cum laude”.

Maciej Myslak