

AUTOREFERAT
OPIS OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Sławomir Cezary Zmonarski

Katedra Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny
Wrocław



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Wrocław 2020

I. Imię i nazwisko: Sławomir Cezary Zmonarski.

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- 1988 dyplom lekarza, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wydział Lekarski, wyróżnienie.
- 1991 dyplom pierwszego stopnia specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych.
Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej, Urząd Wojewódzki we Wrocławiu.
- 1995 dyplom doktora nauk medycznych– Akademia Medyczna we Wrocławiu,
Wydział Lekarski.
Tytuł rozprawy doktorskiej:
Zaburzenia funkcji limfocytarnych kanałów potasowych w przewlekłej niewydolności
nerek – powiązanie z parametrami klinicznymi.
Promotor: prof. dr hab. Marian Klinger.
- 1996 dyplom specjalisty drugiego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych.
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.
- 2001 dyplom specjalisty w zakresie nefrologii.
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.
- 2006 dyplom specjalisty w zakresie transplantologii klinicznej.
Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi.

III. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych ~~lub artystycznych~~.

Od 1988-10-01 nieprzerwanie: Akademia Medyczna / Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu kolejno jako asystent stażysta, asystent a następnie adiunkt w Katedrze Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej.
Od 1988-10-01 nieprzerwanie: Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 5 / Uniwersytecki Szpital Kliniczny kolejno jako asystent stażysta, asystent i starszy asystent w Oddziale Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej oraz Uniwersyteckiej Poradni Specjalistycznej.

IV. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

Całościowy dorobek naukowy obejmuje:

Liczba prac: 41.

Współczynnik wpływu (IF): za wszystkie prace: 40,475 (31)

Pkt. MNiSW/KBN za wszystkie prace: 956

Liczba cytowań ogółem: 241; Indeks cytowań: h-index = 8;

Liczba cytowani bez autocytowań: 233.

Stan na dzień: 2020-09-16,

Osiągnięcie naukowe stanowi monotematyczny cykl składający się z 6 opublikowanych prac, w których jestem pierwszym autorem.

Współczynnik wpływu (IF) = 7,413

Pkt. MNiSW/KBN: 250

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Znaczenie ekspresji receptorów Toll-podobnych (Toll-like) typu 4 zlokalizowanych na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej dla funkcji przeszczepionej nerki.”

Praca “Lowering of messenger ribonucleic acid Toll-like receptors 2-4,9 in peripheral blood mononuclear cells in kidney allograft recipients, relationships with immunosuppressive treatment, and delayed graft function occurrence” (Transplant.Proc. 2016 Vol.48 no.5; s.1519-1525) jest pierwszą pracą o charakterze

rozpoznawczym. Jej intencją było poznanie na materiale własnym problemu interakcji komórek krwi obwodowej z funkcjonującą przeszczepioną nerką od strony jednego z elementów pierwotnego układu odporności – receptorów Toll-podobnych (Toll-like receptor: TLR; Toll-like receptory: TLRs) zlokalizowanych na jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (ang.: PBMCs).

TLRs są ważnym elementem pierwotnego układu odporności, pełniącym dwojaką rolę rozpoznawania: 1. mało-zmiennych (konserwatywnych) elementów drobnoustrojów; 2. molekuł niebezpieczeństwa (ang.: Danger Associated Molecular Patterns, DAMPs) uwalnianych przez komórki ciała w sytuacji stresu patofizjologicznego. TLRs są reprezentowane w zróżnicowanych proporcjach na - lub w cytoplazmie komórek immunologicznych krwi oraz komórek nieimmunologicznych różnych narządów. Dostępne są prace wskazujące na udział TLRs w mechanizmie ostrego i przewlekłego uszkodzenia nerki oraz w procesach naprawczych nerki przeszczepionej. Większość prac poświęconych temu zagadnieniu skupia się na badaniach histochemicznych lub fenotypowej ekspresji genów odpowiednich TLRs w nerkach. Uzyskanie materiału do badań wymaga najczęściej wykonania biopsji nerki. PBMCs są łatwo dostępne, podlegają jednak wpływowi stosowanej immunosupresji. Analiza literatury wskazywała, że jeżeli bezpośrednio po transplantacji dochodzi opóźnienia w podjęciu funkcji przez przeszczepioną nerkę (ang. DGF), to współistniało to z obniżeniem ekspresji TLRs PBMCs.

Celem pracy była ocena, czy w odniesieniu do wybranych TLRs (TLR2; TLR4, TLR3, TLR9; TLR (2,3,4,9)) zjawisko to ma charakter bardziej trwały i w jakim stopniu wiąże się ze stosowaną immunosupresją. Zebrano dane dotyczące parametrów klinicznych oraz ekspresji mRNA TLR (2,3,4,9) PBMC od 168 osób będących minimum 1 miesiąc po przeszczepie nerki, w okresie względnej stabilizacji funkcji greftu. Liczbowe wartości ekspresji poszczególnych TLRs są efektem wyliczenia różnicy między wartością średnią dla populacji PBMCs konkretnego pacjenta w stosunku do wartości średniej ekspresji odpowiednich TLR reprezentatywnej grupy kontrolnej (tzw. parametr $\Delta\Delta CT$).

Badania pokazały, że w populacji ogólnej pacjentów po przeszczepie nerki ekspresja TLR2, TLR3, TLR9 PBMCs była niższa niż w grupie kontrolnej, jednocześnie była powiązana z wydolnością przeszczepu. Mając na uwadze doniesienia o wpływie inhibitorów kalcyneuryiny na aktywność zapalną PBMC (wydzielanie biochemicznych mediatorów zapalenia), w badanej populacji stwierdziłem analogiczne powiązanie jedynie między takrolimusem a ekspresją TLR4.

W zawężonej grupie pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepie (miesiące 1-6 traktowane jako okres większego zróżnicowania stężeń / dawek leków pomiędzy pacjentami) zależności te obejmowały także pary TLR3/TLR9 - stężenie takrolimusu i TLR4 – dawka / kg masy ciała mykofenolanu mofetilu. Ze względu na rolę TLR4 we wczesnych etapach reakcji immunologicznej i znany z literatury przebieg aktywacji PBMC uznałem to za ważną przesłankę wskazującą na rolę takrolimusu i mykofenolanu mofetilu w hamowaniu przyciągania PBMCs do śródbłonka naczyniowego przeszczepu. Dokładniejsza analiza wskazała, że wpływ mykofenolanu mofetilu jest wyraźny w grupie biorców leczonych cyklosporyną A, a słaby u leczonych takrolimusem. Dodatkowo opisane zjawiska wyraźniej zaznaczały się w górnej połowie zakresów terapeutycznych odpowiednio: stężenia takrolimusu lub dawki / kg masy ciała mykofenolanu mofetilu.

Obserwacje innych autorów sugerowały powiązanie DGF z uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym związanym z procedurą przeszczepu nerki. Dodatkowo wskazywano, że niska ekspresja TLR4 w okresie pooperacyjnym ma powiązanie z wystąpieniem DGF. W moich badaniach wykazałem, że grupa DGF miała wyjściowo gorszą funkcję nerki. Także w grupie DGF występowało, zależne od okresu po przeszczepieniu, obniżenie ekspresji TLR3 i później TLR4 PBMCs, które na dodatek odzwierciedlało tendencję do pogarszania się funkcji nerki w okresie kontrolowanej obserwacji. Czynnikiem wpływającym na uzyskany wynik mógł być marginalnie wyższy odsetek pacjentów leczonych takrolimusem w grupie bez DGF. Nie wykazałem wpływu przebycia epizodu ostrego odrzucania na różnice w ekspresji TLRs w badanych grupach.

Oryginalnym osiągnięciem pracy jest wykazanie powiązania wystąpienia DGF z ekspresją TLRs PBMCs i funkcją greftu w dłuższym okresie czasu. Dodatkowo zasugerowałem, żeby w trudnych interpretacyjnie przypadkach ocena ekspresji TLRs mogła być stosowana jako pomocniczy parametr oceny jakości immunosupresji.

W pracy „Expression of PBMC TLR4 in renal graft recipients who experienced delayed graft function reflects dynamic balance between blood and tissue compartments and helps select a problematic patient” (Transplant.Proc. 2018 Vol.50 no.6; s.1744-1749) zająłem się szczegółowo jednym spośród wcześniej opisywanych Toll-like receptorów (TLR) – TLR4. Praca zainspirowana została doniesieniami o odkryciu ważnej cechy monocytów, jaką jest intensywna w życiu płodowym, ale też obecna nawet w życiu dorosłym,

ich migracja z krwi do różnych narządów, w których podlegają one narządowo-swoistej transformacji do makrofagów.

Transplantacja nerki, szczególnie od dawcy prawnie zmarłego, prowadzi przez szereg niekorzystnych dla nerki zdarzeń do zjawiska określanego jako uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne z nieinfekcyjnym stanem zapalnym powodującym wzrost immunogenności nerki. Zmienia to dwukierunkową interakcję PBMCs oraz przeszczepionego narządu. Przenikanie PBMCs przez śródbłonek nerki zależy od nasilenia stanu zapalnego. Jednym z czynników warunkujących to zjawisko jest podatność PBMCs na stymulację za pośrednictwem TLRs oraz ich liczebność TLRs (tzw. ekspresja). Monocyty infiltrujące nerkę są niezwykle ważnym elementem nacieku zapalnego uszkadzającego graft w przebiegu procesu zapalnego. Receptor TLR4 ma szczególną rolę, która zależnie od okoliczności może wiązać się z akceleracją lub łagodzeniem procesu zapalnego.

Przy analizie zebranego materiału badawczego przyjęto założenie, że dla funkcji przeszczepionego narządu ważna jest nie ta populacja PBMC, która pozostała w krążeniu, ale ta, która z niego zniknęła. Jednak wnioskowanie musi się opierać na ocenie komórek obecnych we krwi obwodowej.

W pracy podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, jakie czynniki modyfikują proporcje PBMCs z wysoką lub niską ekspresją TLR4 i czy zmiana w tej proporcji ma związek z wydolnością przeszczepu po okresie obserwacji. Aby do minimum ograniczyć wpływ potencjalnych czynników modyfikujących, z badanej populacji wykluczono wszystkich pacjentów, u których dodatkowo zwiększano siłę immunosupresji np. przez zastosowanie fotoforezy lub infuzję basiliximabu oraz jeżeli czas od przeszczepu do dnia rekrutacji był krótszy niż 1 miesiąc. 41 osób przeżyło incydent opóźnionego podjęcia funkcji przez przeszczepioną nerkę. 60 biorców było leczonych takrolimusem.

Liczbowe wartości ekspresji poszczególnych TLRs są efektem różnicy wartości średniej dla populacji PBMCs konkretnego pacjenta i wartości średniej ekspresji odpowiednich TLR reprezentatywnej grupy kontrolnej (tzw. parametr $\Delta\Delta CT$). Metodyka pracy zakładała m.in. konfrontowanie powiązań klinicznych dwóch populacji PBMCs: z przewagą komórek o wysokiej ekspresji TLR4 (H-TLR4ex) oraz z przewagą komórek o niskiej ekspresji TLR4 (L-TLR4ex) przy rozdziale na poziomie mediany dla odpowiedniej grupy pacjentów.

Analizując liczebność biorców, którzy przeżyli epizod ostrego odrzucania nerki, nie stwierdziłem różnic w tym zakresie między grupami H-TLR4ex i L-TLR4ex i nie wykazałem trwałego wpływu ostrego odrzucania na TLR4ex. Pacjenci, którzy przeżyli epizod DGF istotnie częściej byli zgrupowani w populacji L-TLR4ex. W pracy zawarłem sugestię, że sygnalizowane wcześniej obniżenie ekspresji TLR4ex w grupie DGF+ jest zjawiskiem długotrwałym, być może przewlekłym i zwiększa istotnie ryzyko pogorszenia funkcji przeszczepu w przyszłości, przy czym prawdopodobieństwo tego jest odwrotnie zależne od wartości liczbowej TLR4ex ($\Delta\Delta CT$) dla danego pacjenta. Wskazałem także na dwukierunkowość powiązania TLR4ex i parametrów wydolności przeszczepionej nerki. W pracy zasygnalizowałem też możliwość zastosowania oznaczenia TLR4 w ocenie skuteczności immunosupresji potransplantacyjnej, w części zależnej od inhibitorów kalcyneuryny. Dostępne informacje wskazywały, że jednym z efektów działania inhibitorów kalcyneuryny jest hamowanie kompleksu błonowego TLR4-MD2-CD14 powstającego po związaniu ligandu, co powinno skutkować zwiększeniem ogólnej gęstości i ekspresji TLR4. Obliczenia wykazały, że w badanej populacji jest bardzo silna korelacja między czasem od przeszczepienia nerki a stężeniem inhibitorów kalcyneuryny w surowicy, dlatego czynnik czasu nie mógł być w tym przypadku traktowany jako niezależna zmienna. Uzyskane wyniki pozwoliły na pośrednie, matematyczne wsparcie słuszności teorii, która zakłada, że w przypadku takrolimusu, w zakresie stężeń terapeutycznych, ma miejsce skuteczniejsze hamowanie internalizacji kompleksu TLR4-MD2-CD14 PBMCs oraz spowalnianie przechodzenia PBMC przez ścianę naczyń do tkanek.

Oryginalnym osiągnięciem pracy jest wniosek, że u pacjentów DGF+ należy utrzymywać wyższe stężenia takrolimusu, a przy pomocy TLR4ex można kontrolować intensywność immunosupresji. Pośrednio wykazałem też, że dla funkcji przeszczepionej nerki długofalowo ważniejsze są nie te PBMCs, które pozostały we krwi, ale te, które z niej zniknęły.

Praca "The role of toll-like receptors in multifactorial mechanisms of early and late renal allotransplant injury, with a focus on the TLR4 receptor and mononuclear cells" (Adv.Clin.Exp.Med. 2019 Vol.28 no.7; s.981-987) ma charakter poglądowy. Jest to kompendium wiedzy na temat usytuowania Toll-like receptora 4 (TLR4) w patofizjologii przeszczepu nerki.

Wstępnie, skrótowo omówiono elementy tworzące różne „piętra” pierwotnej bariery odpornościowej, ich dwoistą rolę rozpoznawania obecności patogenów przez wykrywanie konserwatywnych,

charakterystycznych dla nich molekuł (ang. PAMPs) oraz zdolność wykrywania DAMPs. Przedstawiłem także TLR4 wśród innych receptorów pierwotnego układu odporności wraz ze wskazaniem szerokiego rozpowszechnienia na komórkach nieimmunologicznych (np. nerki) i immunologicznych (np. granulocyt i monocyt/makrofag). Wskazałem na zmienność i mobilność wybranych populacji komórek krwi, w tym PBMCs polegającą na ich zdolności do przenikania przez bariery tkankowe i narządowo-specyficzną transformację.

Kolejno omawiałem zagadnienie stymulacji receptora TLR4 przez znane ligandy wraz z ogólną charakterystyką ich wiązania przez receptor. Na przykładzie lipopolisacharydu (LPS, molekula zidentyfikowana w bakterii *E.coli*) omówiłem szczegółowo złożoność procesu wiązania ligandu przez TLR4 i molekuly towarzyszące wraz z wynikającą z tego zmianą położenia kompleksu receptora TLR4 wobec błony komórkowej. Następnie przedstawiłem ogólny proces transmisji sygnału z TLR4. W zarysie omówiłem pośrednie zaangażowanie innych receptorów pierwotnego układu odporności w transmisję pobudzenia a także, na przykładzie krótkich fragmentów RNA jego zwrotną regulację.

W kolejnym rozdziale, „na linii czasu” przedstawiłem mechanizm uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego, pokazując współzależność funkcjonalną między TLR4 a innymi elementami pierwotnego układu odporności oraz przeszczepem. W rozdziale tym podkreślałem obecność TLR4 zarówno w strukturach przeszczepionej nerki, makrofagach tkankowych, jak i na monocytach krwi obwodowej przenikających przez barierę tkankową. Wspominałem także o zróżnicowanych konsekwencjach intensywności stymulacji via TLR4 (wynikających z gęstości receptorów na monocycie lub ich aktywności) dla sytuacji w przeszczepionym narządzie oraz we krwi. Przytoczyłem jako przykład wyniki własnych badań na grupie pacjentów, którzy przebyli opóźnione podjęcie funkcji (ang. DGF).

W rozdziale poświęconym ostremu uszkodzeniu nerki wskazałem, że na podstawie analizy ekspresji (kształt tzw. „krzywej U”) TLR4 na PBMCs w okresie okołoprzeszczepowym można wstępnie typować osoby o wyższym prawdopodobieństwie wczesnej reakcji ostrego odrzucania nerki (ang. AR). Cytowałem również dane wskazujące na brak trwałego efektu AR na ekspresję TLR4. Poruszyłem także problem wpływu polimorfizmów receptora TLR4 na reakcję ostrego odrzucania nerki. W dalszej części, także „na linii czasu”, omówiłem patofizjologię reakcji ostrego odrzucania nerki w zakresie obejmującym TLR4 ekspozowane przez różne zaangażowane w nią komórki, z uwypukleniem roli monocytu/makrofaga. Na przykładzie układu dopełniacza przedstawiłem powiązania TLR4 z innymi elementami układu pierwotnej odporności.

Na wstępie rozdziału poświęconego przewlekłemu uszkodzeniu nerki przeszczepionej (ang. CAI) przedstawiłem w zarysie wielorakość patofizjologicznych mechanizmów przyczyniających się do końcowego efektu, jakim jest przewlekłe uszkodzenie przeszczepu. Skutkiem postępującego CAI jest uwalnianie przez nerkę DAMPs z intensywnością zależną od dynamiki wyżej wspomnianych zaburzeń. Przedstawiłem hipotezę, że efektem tego swoistego „wołania nerki o pomoc”, czyli uwalniania DAMPs, jest zmiana w proporcjach różnych populacji monocytów krążących we krwi z akumulacją części z nich przy ścianach włosniczek i przenikaniem do śródmiąższu przeszczepu. Konsekwencją jest przesunięcie proporcji fenotypowego zróżnicowania tych monocytów w stronę dojrzałych komórek dendrytycznych, z dynamiką zależną od nasilenia czynników predysponujących. Zwykle z czasem wśród nich przewagę zyskują makrofagi, których aktywność przyczynia się do rozwoju vasculopatii i powolnego włóknienia. Ekspresja receptorów TLR4 na tych komórkach jest powiązana z intensywnością tego procesu. Autorzy cytowanych prac wskazywali na związek między stanem funkcjonalnym monocytów/ makrofagów infiltrujących przeszczep a ekspresją TLR4 na PBMCs.

W dalszej części rozdziału podjąłem próbę wyważenia korzyści i zagrożeń związanych z posiadaniem przez biorcę polimorfizmów genetycznych dotyczących TLR4 lub molekuł uczestniczących w post-receptorowej transmisji sygnału. Na przykładzie cyklosporyny A przedstawiłem także problem interferencji leków immunosupresyjnych z funkcją receptora TLR4.

Osiągnięciem pracy jest powstanie opracowania pokazującego ważną, ale też zróżnicowaną rolę receptora TLR4 w procesie uszkodzenia przeszczepionej nerki, zwłaszcza przewlekłego. Praca zawiera też argumenty za uznaniem pomiaru ekspresji TLR4 jako parametru wskazującego na intensywność procesów niszczących przeszczep. We wniosku końcowym wskazałem, że jednym z kierunków interwencji terapeutycznej może być też oddziaływanie na poreceptorową kaskadę przekazu receptora TLR4.

W pracy „Can the Toll-like receptors 4 expression in peripheral blood mononuclear cells help assess the effectiveness of immunosuppression and the chance of a future good renal transplant function? (Transpl.Immunol. 2019 Vol.53; s.43-50) wskazałem na zależną m.in. od wieku człowieka intensywność przechodzenia populacji PBMCs przez bariery tkankowe. W miarę upływu życia osobniczego człowieka

proces ten w szybko staje się zależny od sytuacji sprzyjających generacji lokalnych mediatorów zapalenia, a jedną z takich okoliczności może być transplantacja nerki. Jako przykład czynnika modyfikującego intensywność przyciągania PBMC do powierzchni śródbłonna wskazałem ekspresję TLR4 na ich powierzchni. Jednocześnie podkreśliłem, że dla funkcji przeszczepionego narządu najważniejsze są nie te PBMCs, które pozostały we krwi, ale te, które przeszły przez barierę naczyniową.

Celem pracy było powiązanie wyboru i intensywności immunosupresji z ekspresją TLR4 PBMCs krwi obwodowej i odniesienie tego do zmiany wydolności przeszczepu nerki po okresie obserwacji. Aby ograniczyć wpływ potencjalnych czynników modyfikujących, z populacji badanej wykluczono wszystkich pacjentów, u których dodatkowo zwiększano siłę immunosupresji np. przez zastosowanie fotoforezy lub infuzję basiliximabu oraz jeżeli czas od przeszczepu do dnia rekrutacji był krótszy niż 1 miesiąc. 55 biorców było leczonych cyklosporyną A (CsA), a 88 takrolimusem. 41 osób przeżyło incydent opóźnionego podjęcia funkcji przez przeszczepioną nerkę. Liczbowe wartości ekspresji TLR4 były efektem efekt różnicy wartości średniej dla populacji PBMC konkretnego pacjenta i wartości średniej ekspresji TLR4 PBMCs reprezentatywnej grupy kontrolnej (tzw. parametr $\Delta\Delta CT$).

Metodyka pracy zakładała m.in. konfrontowanie powiązań klinicznych PBMCs z przewagą komórek o wysokiej ekspresji TLR4 (H-TLR4ex) lub o niskiej ekspresji TLR4 (L-TLR4ex) przy rozdziale na poziomie mediany dla odpowiedniej grupy pacjentów. Ze względu na brak normalności i asymetryczność rozkładu statystycznego stężenia kreatyniny (w mg/dL), dodatkowo zastosowano arbitralną skalę upośledzenia funkcji nerek z przedziałami $< 1,3$; $1,3-2,0$ i $> 2,0$ mg/dL. Jako parametr jakościowy pogorszenia funkcji przeszczepu, zależnie od liczebności grupy przyjęto 10% lub 15% wzrost stężenia kreatyniny lub spadek EGFR.

W uzyskanych wynikach słabo widoczny był wpływ wieku dawcy i biorcy na ekspresję TLR4 PBMC. W ogólnej analizie „ciężaru” wpływów różnych czynników uznałem, że jest to wyraz silnego oddziaływania innych elementów klinicznej „układanki”, w tym immunosupresji. Uzyskane dane wskazywały na trwałość wpływu przebycia epizodu opóźnienia podjęcia czynności przez przeszczepioną nerkę (ang. DGF) na ekspresję TLR4 PBMCs. W tej grupie znacznie liczniej były obecne osoby o ekspresji TLR4 poniżej mediany dla badanej populacji biorców przeszczepu. Pewnym zaskoczeniem była zero-jedynkowość oddziaływania DGF, wyrażająca się brakiem wpływu czasu trwania DGF liczonego w dniach. Perspektywiczna analiza wpływu immunosupresji była trudna z powodu indywidualności każdego biorcy, braku ścisłej kodyfikacji zasad wyboru immunosupresji (zalecenia, ale nie obligatoryjność) oraz praktykowanego stopniowego jej łagodzenia w miarę upływu czasu.

W pracy porównano wpływ inhibitorów kalcyneuryny: takrolimusu i cyklosporyny A na ekspresję TLR4 nie stwierdzając istotnych różnic. Prosta analiza korelacji ekspresji TLR4 i stężenia takrolimusu / cyklosporyny A wykazała istnienie takowej wyłącznie w grupie leczonych takrolimusem, pomimo dwukrotnie większej względnej rozpiętości stężeń cyklosporyny A. W dyskusji analizowałem możliwe przyczyny tego zjawiska, wśród których istotną mogło być naczynioskurczowe działanie wysokich stężeń cyklosporyny i zależna od tego nefrotoksyczność widoczna w rozkładzie stężeń kreatyniny. W przypadku takrolimusu analiza pośrednio wskazywała, że zależność siły działania immunosupresyjnego od stężenia leku mogła być zbliżona do liniowej przyczyniając się do wzrostu odsetka PBMC o wysokiej ekspresji TLR4 w górnych zakresach stężenia terapeutycznego. Te własności inhibitorów kalcyneuryny są przesłanką do traktowania pacjentów o niskiej ekspresji TLR4 (poniżej mediany dla odpowiedniej populacji: L-TLR4ex) oraz pacjentów o wysokiej ekspresji TLR4 (powyżej mediany dla odpowiedniej populacji: H-TLR4ex), jako pacjentów istotnie różniących się patofizjologicznie. W grupie L-TLR4ex liczniej reprezentowani byli pacjenci leczeni CsA, a w grupie H-TLR4ex leczeni takrolimusem.

W pracy podjąłem też próbę interpretacji braku wpływu potwierdzonego biopsyjnie ostrego odrzucania przeszczepu nerki na ekspresję TLR4 PBMCs, z jedynie lekko zaznaczającą się większą proporcją takich pacjentów w grupie L-TLR4ex. Jako możliwe czynniki wskazałem krótkotrwałość zjawiska (w materiale biopsyjnym identyfikowano głównie makrofagi dawcy). Zestawiając rozpoznania biopsyjne z ekspresją TLR4 PBMCs stwierdziłem, że istotnie częściej opis przewlekłej nefropatii przeszczepu oraz zapalenia naczyń pojawiał się w grupie L-TLR4ex. Dostępny materiał badawczy nie pozwolił na rozstrzygnięcie, czy to monocyty są przyczyną niszczenia tętniczek przeszczepu, czy też są one wtórnie przyciągane do zniszczonej ściany naczynia. Badania innych autorów wskazujące na znaczenie funkcjonalnego upośledzenia działania TLR4 (np. efekt polimorfizmów genetycznych) zmniejszające uszkodzenie przeszczepu sugerowały aktywną rolę PBMCs w procesie przewlekłego uszkodzenia nerki.

Zebrane przez mnie dane wskazywały na dwukierunkowość relacji przeszczep – TLR4 PBMC, jednak nie pozwoliły rozstrzygnąć jej ewentualnej asymetryczności. Badania z dnia pobrania próbek krwi do oznaczenia ekspresji TLR4 PBMCs wykazały w grupie L-TLR4ex nadreprezentację pacjentów ze stężeniem

kreatyniny > 2,0 mg/dL lub z PBMCs w klasie > 2, co w różnych wariantach potwierdzały analizy metodami regresji. Dodatkowymi czynnikami modyfikującymi ekspresję TLR4 było stężenie białka całkowitego i wartość BMI. Spekulując nad znaczeniem progu 2 mg/dL (odpowiadającego EGFR ~35-40 mL/min) wśród możliwych przyczyn sugerowałem, że jednym z czynników wpływających na to może być związany z przewlekłą chorobą nerek nabyty deficyt odporności sprzyjający nisko nasilonej replikacji niektórych wirusów.

Uzyskane wyniki pozwoliły także na formułowanie zróżnicowanej prognozy wydolności przeszczepu nerki w zależności od pierwotnej przynależności do grupy L-TLR4ex lub H-TLR4ex - prognozy korzystnej w przypadku H-TLR4ex. Jako czynniki stabilizujące funkcję nerki uznałem leczenie takrolimusem i wysoką ekspresję TLR4ex. Czynniki niekorzystnego rokowania to występujące łącznie leczenie cyklosporyną A i przynależność do L-TLR4ex. Mediana ekspresji TLR4 w każdej z badanych populacji znajduje się wystarczająco blisko punktu zwrotnego różnicującego populację o dobrej i niekorzystnej perspektywie.

Osiągnięciem pracy jest sformułowanie hipotezy, że ocena ekspresji TLR4 może być przydatnym narzędziem do wielowymiarowej analizy, umożliwiającej indywidualizację doboru rodzaju i dawki inhibitora kalcyneuryny, ocenę efektywności immunosupresji, a także, z pewnymi ograniczeniami, umożliwiającym prognozowanie jej efektów.

Inspiracją do opracowania „Toll-Like 4 Receptor Expression on Peripheral Blood Mononuclear Cells in Renal Transplant Recipients Can Help to Indicate the Risk of Graft Deterioration in Patients Who Experienced an Episode of Symptomatic Cytomegalovirus Infection.” (Transplant Proc. 2020 May 19;S0041-1345(20) 30146-9) była oparta na wynikach moich wcześniejszych badań hipoteza, zawarta we wnioskach wcześniej opublikowanej pracy (nr 4). Zakładała ona, że niewydolność przeszczepu może mieć związek z niespecyficznym deficytem odporności, kryjącym w sobie aktywność czynników sprzyjających powolnej replikacji niektórych wirusów, stymulujących procesy przewlekłego uszkodzenia nerki.

We wstępie pracy zwróciłem uwagę na bardzo ograniczoną liczbę opracowań poświęconych problemowi związku nisko nasilonej replikacji wirusów z funkcją przeszczepu nerki. Do analizy wybrałem wirusa cytomegalii (CMV) ze względu na powszechność problemu (zapadalność – objawowa wznowa infekcji obejmuje 15-30% biorców nerki). Niebagatelne znaczenie ma również specyfika zakażenia CMV, którego rezerwuarem są monocyty krwi obwodowej, makrofagi tkankowe i pochodne komórki dendrytyczne (monocytoidalne), a intensywność replikacji wzrasta w niektórych przypadkach aktywacji procesów zapalnych dzięki uwalnianiu DAMPs, angażujących monocyty. Czynnikiem utrudniającym analizę jest problem zróżnicowania odległych skutków infekcji CMV zależnie od tego, czy objawowa wznowa miała miejsce we wczesnym okresie okołotransplantacyjnym, czy też w okresie bardziej odległym. Dostępne dane wskazywały, że wirus CMV pośrednio zwiększa ekspresję TLR4 PBMCs oraz innych komórek monocytoidalnych.

Celem pracy była analiza ewentualnego związku faktu przebycia objawowej wznowy infekcji CMV z ekspresją TLR4 PBMCs oraz funkcją przeszczepionej nerki. Aby ograniczyć wpływ niejednorodności terapii, z populacji badanej wykluczono wszystkich pacjentów, u których w okresie okołoprzeszczepowym dodatkowo zwiększano siłę immunosupresji (tzw. „indukcja immunosupresji”), osoby z CMV-IgG ujemnym oraz jeżeli czas od przeszczepu do dnia rekrutacji był krótszy niż 1 miesiąc. U 31 biorców między dniem transplantacji a dniem rekrutacji do badań wystąpiła potwierdzona wznowa infekcji CMV (historyczny CMV+). U 91 biorców nie wykryto wznowy infekcji CMV. Liczbowe wartości ekspresji poszczególnych TLRs są efektem różnicy między wartościami średniej dla populacji PBMC konkretnego pacjenta i średniej ekspresji odpowiednich TLR reprezentatywnej grupy kontrolnej (tzw. parametr $\Delta\Delta CT$).

Metodyka pracy zakładała m.in. konfrontowanie powiązań klinicznych PBMC z przewagą komórek o wysokiej ekspresji TLR4 (H-TLR4ex) lub o niskiej ekspresji TLR4 (L-TLR4ex), przy rozdziale na poziomie mediany dla odpowiedniej grupy pacjentów. W niektórych obliczeniach dodatkowo jako oddzielną podgrupę uwzględniono przypadki wznowy infekcji CMV w okresie kontrolowanej obserwacji po dniu rekrutacji do badań.

Pacjenci z historycznym CMV+ wyjściowo mieli gorszą funkcję nerki, parametry odżywienia (np. BMI) oraz niższą ekspresję TLR4. Obliczenia potwierdziły także postulowany wielostronny związek między ekspresją TLR4 PBMCs i historycznym CMV+ a EGFR w dniu rekrutacji oraz względną zmianą EGFR (w procentach) na zakończenie okresu obserwacji. Związek ten zyskiwał na sile po uwzględnieniu przypadków wznowy CMV, które wystąpiły po dniu rekrutacji. Stanowi to wsparcie hipotezy, że upośledzenie funkcji nerki ułatwia replikację wirusa. Wpływ historycznego CMV+ na TLR4ex był na tyle dominujący, że zacierał

powiązanie między TLR4ex a EGFR w dniu rekrutacji oraz znosił różnice w oczekiwanej zmianie funkcji nerki między grupami L-TLR4ex i H-TLR4ex na końcu okresu obserwacji.

Dokładna analiza wykazała, że zależność między historycznym CMV+ a TLR4ex jest wyraźna w L-TLR4ex, a słaba w H-TLR4ex. Wskazuje to, że niska ekspresja TLR4 PBMCs i przebycie objawowej wznowy infekcji CMV są silnie powiązane ze sobą. Jest to argument przemawiający za migracją PBMC o wysokiej ekspresji TLR4 przez barierę naczyniową. Niska replikacja CMV jest tu ważnym kandydatem, potencjalnym czynnikiem podtrzymującym lokalny stan zapalny niszczący przeszczep.

W celu weryfikacji postawionej hipotezy przeanalizowałem pacjentów bez epizodu wznowy CMV (CMVneg). Zwłaszcza w L-TLR4ex wykazałem wyraźny związek ekspresji TLR4 z parametrami wydolności nerki w dniu rekrutacji. W grupie H-TLR4ex wykazałem tendencję do poprawy funkcji przeszczepu w okresie obserwacji. Oceniałem też względną wagę innego czynnika modyfikującego ekspresję TLR4 - epizodu DGF. Uzyskane wyniki wskazywały, że w badanych populacjach DGF ma słaby związek z późniejszą wznową infekcji CMV i ekspresją TLR4. Jednak najsilniejsza tendencja do poprawy funkcji przeszczepu w okresie obserwacji występowała w grupie łączącej brak wznowy CMV+ z przebyciem DGF i wysoką ekspresją TLR4. Szczegółowa analiza sugerowała, że przebycie DGF osłabia wpływ przebycia wznowy CMV na parametry obrazujące zmianę funkcji przeszczepu nerki w okresie obserwacji (działanie niekorzystne w innym kierunku), a z drugiej strony długotrwały DGF ułatwia replikację CMV.

Oryginalnym osiągnięciem pracy jest sformułowanie hipotezy, że niska ekspresja TLR4 kojarzy się z podwyższonym prawdopodobieństwem wznowy infekcji CMV po przeszczepieniu nerki, co może mieć związek z niską replikacją CMV. W takim układzie istnieje wyższe ryzyko pogorszenia się funkcji przeszczepu w przyszłości. Wysoka ekspresja TLR4 daje szansę na poprawę funkcji przeszczepu nerki zwłaszcza u biorców bez epizodu wznowy CMV. Czynniki sprzyjające niskiej replikacji CMV są: epizod objawowej wznowy infekcji CMV, długi czas zimnego niedokrwienia, długotrwały DGF, niski status odżywienia oraz upośledzenie funkcji przeszczepu.

Celem pracy "Toll-like 4 receptor (TLR4) expression on peripheral blood mononuclear cells in renal transplant recipients with pre-transplant chronic interstitial nephritis indicates patients at risk of graft deterioration" (Transplant immunology. 2020 Jul 18;101319) była chęć przetestowania hipotezy o powiązaniu funkcji przeszczepu nerki i jej zmian z ekspresją TLR4 PBMCs.

Test polegał na wybraniu maksymalnie jednolitej populacji biorców nerki, u których przyczyna schyłkowej niewydolności własnych nerek nie będzie związana z glomerulopatią lub innym schorzeniem o wyraźnym profilu aktywności immunologicznej oraz z ryzykiem nawrotu pierwotnej choroby nerek w nerce przeszczepionej. W ujęciu uproszczonym przewlekłe, nieinfekcyjne, śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. NIN) najczęściej jest efektem toksycznego oddziaływania różnych związków chemicznych na śródbłonek naczyń prostych nefronu. Efektem jest uwalnianie DAMPs oraz chemokin i cytokin aktywujących komórki rezydentne i przyciągających inne komórki zapalne, np. monocyty/makrofagi wyposażone m.in w liczne TLR4. Efekty stymulacji TLR4 są zależne od gęstości ekspresji, typu komórki, fazy reakcji zapalnej i interakcji z innymi elementami układu pierwotnej lub wtórnej odporności, zwykle prowadzą do nasilenia stanu zapalnego z późniejszym włóknieniem.

Jako punkt odniesienia dla badanej populacji posłużyła grupa biorców, u których przyczyną schyłkowej niewydolności nerek przed przeszczepem było przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek (ang. Py). Py zwykle jest efektem braku zdolności skutecznej eliminacji bakterii po przebyciu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek we wczesnym dzieciństwie. Efektem jest m.in. ciągła stymulacja TLR4 komórek cewek nerkowych przez DAMPs oraz molekuly bakteryjne (np. lipopolisacharyd: LPS). Schorzenie często kojarzy się z polimorfizmami różnych elementów układu pierwotnej odporności (w tym TLR) ograniczającymi ich ekspresję lub funkcjonalność. Wyżej opisane procesy zapalne najczęściej tylko przygasają po przeszczepie nerki. Patofizjologiczny stres związany z transplantacją sprzyja podtrzymaniu lub okresowej aktywacji zapalenia we własnych nerkach i w nerce przeszczepionej. Przyczynia się to do zmiennego uwalniania DAMPs przyciągającego monocyty/makrofagi do przeszczepu.

W wyselekcjonowanej populacji chorych, u których przyczyną schyłkowej niewydolności nerek własnych było przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. CIN = NIN + Py) stwierdziłem, że powiązanie między ekspresją TLR4 a parametrami wydolności przeszczepionej nerki jest niejednorodne, zwłaszcza w grupie z prawidłową funkcją (sCr < 1,5 mg/dL). Może to być związane z oczekiwanym większym udziałem nosicieli polimorfizmów TLR4 o działaniu przeważnie zmniejszającym ekspresję lub efektywność stymulacji receptora.

W miarę narastania upośledzenia funkcji przeszczepu nerki pojawia się wyraźne powiązanie ekspresji TLR4z funkcją nerki, przy czym wyniki analizy statystycznej sugerują zmianę ich patofizjologicznego znaczenia po przekroczeniu progu stężenia kreatyniny zlokalizowanego w okolicach 2,0 mg/dL. W zakresie $\sim 1,5 \sim 2,0$ mg/dL mogą dominować procesy naprawy, a powyżej 2,0 mg/dL procesy destrukcji. W prospektywnej obserwacji czynnikami silnie powiązаныmi z funkcją przeszczepionej nerki były przynależność do grupy Py oraz ekspresja TLR4ex.

Stwierdziłem, że rozkład statystyczny ekspresji TLR4 w badanej populacji pozwala z dużym prawdopodobieństwem wskazać pacjentów z grupy Py, co w perspektywicznej obserwacji wiąże się z niekorzystną ewolucją funkcji nerki przeszczepionej. Opisana tendencja wiąże się z gorszymi parametrami odżywienia, co ma znaczenie dla ogólnej równowagi odpowiedzi immunologicznej.

Drugim czynnikiem o postulowanym udziale w opisanym zjawisku może być zarysowująca się tendencja do częstszego stosowania cyklosporyny A w grupie Py, a takrolimusu w grupie NIN. Jeżeli biorca nerki należał do NIN, to w przypadku pogorszenia funkcji nerki przeszczepionej zwykle miał niższe stężenie takrolimusu. Z wysokim prawdopodobieństwem można było, na podstawie wyższego stężenia takrolimusu, wytypować biorcę należącego do NIN. Jednocześnie w podobny sposób na podstawie niskiego stężenia takrolimusu można było wskazać w ogólnej badanej populacji (NIN + Py) biorcę z niską ekspresją TLR4ex (poniżej mediany dla właściwej grupy).

Wskazuje to, że stężenie takrolimusu jest bardzo ważnym, ale nie jedynym elementem skorelowanym z ekspresją TLR4. To pozwala sugerować komplementarny, ale nie duplikujący udział obu czynników we wpływie na funkcję przeszczepu nerki. Jako pozytywny wskaźnik TLR4 wydaje się w większym stopniu wpływać na oczekiwaną wartość EGFR, podczas gdy stężenie takrolimusu bardziej na obserwowany zakres zmiany EGFR.

Oryginalnym osiągnięciem pracy jest potwierdzenie w dość jednolitej patofizjologicznie grupie biorców CIN, że stężenie takrolimusu oraz ekspresja TLR4 są uzupełniającymi się czynnikami, prospektywnie wpływającymi na wydolność przeszczepu nerki. Wielkość ekspresji TLR4 jest czynnikiem pozytywnego rokowania u tych biorców leczonych takrolimusem, u których osiągane są średnie lub wysokie terapeutyczne stężenia leku.

Drugim oryginalnym przesłaniem jest wskazanie, że przedtransplantacyjne przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek jest czynnikiem ryzyka pogorszenia się funkcji przeszczepu nerki, w którego ocenie pomocny może być pomiar ekspresji TLR4 PBMCs.

Poza pracami ujętymi w cyklu będącym podstawą cyklu publikacyjnego w moim dorobku znajdują się publikacje, które można podzielić według wiodących, ogólnych problemów na grupy tematyczne:

1. "Dysfunkcja immunologiczna u chorych z nefropatiami upośledzającymi funkcję nerek." była przedmiotem cyklu prac opublikowanych w latach 1995 -2016.

W pracy „Zarys patogenezy niedoboru immunologicznego u chorych na przewlekłą niewydolność nerek” (Post.Hig.Med.Dośw. 1995 T.49 nr 4 s.487-512) przedstawiłem aktualny na 1995 rok stan wiedzy na temat patogenezy zjawiska wielokierunkowego deficytu odporności u chorych z upośledzeniem funkcji nerek. Starałem się wskazać złożoność zaburzeń skutkujących zwiększoną predyspozycją do infekcji i chorób nowotworowych, akcentując fakt, że nie ma jednego defektu dominującego. Druga praca, której tematyka wiązała się z zaburzeniami regulacji immunologicznej w przewlekłych nefropatiach, „Zespół przeciwciał przeciwfosfolipidowych w toczniu trzewnym” (Polski Tygodnik Lekarski (1996) 51(19-22), pp. 299-302), omawiała właściwości i symptomatologię przeciwciał antyfosfolipidowych.

W połowie lat dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku nabrały tempa badania nad patofizjologią limfocytów krwi obwodowej. Odzwierciedleniem mojego udziału w postępach nauki w tym okresie jest praca "Patch-clamp study on T-lymphocyte potassium conductance in patients with chronic renal failure" (Nephron 1996 Vol.72 no.4 s.587-594), w której przedstawiłem wyniki badań nad rolą zmian w aktywności napięciowo-zależnych kanałów potasowych (ocenianą poprzez pomiar przewodnictwa potasowego metodą patch-clamp) w patofizjologii zaburzeń odporności komórkowej na przykładzie limfocyta T u chorych na zaawansowaną i schyłkową niewydolność nerek. Interesującym efektem badań było wykazanie wysokiej aktywności kanałów potasowych limfocyta T u chorych leczonych przewlekłe hemodializami, nieleczonych rekombinowaną erytropoetyną (rHuEpo), w porównaniu do grupy kontrolnej. Grupę chorych leczonych rHuEpo charakteryzowała przewaga populacji limfocytów o niskim przewodnictwie potasowym. U chorych nie leczonych rHuEpo obserwacje te zinterpretowałem jako ilustrację stanu preaktywacji limfocytów T, a u

leczonych rHuEpo jako wtórny efekt odmłodzenia populacji komórek krwi, lepszego utlenowania tkanek i wynikającej stąd mniejszej chorobowości ogólnej.

Z inspiracji wynikami uzyskanymi w wyżej wymienionej pracy powstała praca pogładowa "The role of ionic channels in T lymphocyte activation" (Cent.Eur.J.Immunol. 1996 Vol.21 no.1 s.55-60), w której przedstawiłem znane w 1996 roku kanały jonowe zlokalizowane na powierzchni błony komórkowej limfocyta T oraz możliwości wykorzystania techniki „patch-clamp (whole-cell)” do pomiarów ich aktywności. Na przykładzie napięciowo-zależnego kanału potasowego i napięciowo-niezależnych kanałów wapniowych omówiłem rolę dynamicznych przesunięć jonowych po obu stronach błony komórkowej limfocyta T w utrzymaniu gotowości do aktywacji oraz w początkowej fazie aktywacji tej komórki koniecznych do uruchomienia biochemicznej kaskady przekazu sygnału w obrębie cytoplazmy.

W celu oceny swoistości oddziaływania środowiska patofizjologicznego na limfocyta T przeprowadziłem badania nad aktywnością napięciowo-zależnych kanałów potasowych limfocytów T krwi obwodowej u pacjentów chorych na astmę oskrzelową leczonych β -mimetykami lub teofiliną. Wyniki przedstawiłem w pracy „Przewodnictwo kanałów potasowych u chorych na astmę oskrzelową w spoczynku oraz pod wpływem stymulacji β -adrenergicznej i teofiliny” (Alergia Astma Immunologia 2002,8(2), pp. 115-119). Wyniki badań metodą „whole cell patch-clamp” nie potwierdziły wpływu w/w leków na przewodnictwo kanałów potasowych.

Rozwijając zainteresowanie dotyczące zaburzeń odporności u chorych z przewlekłą chorobą nerek, leczonych hemodializami, prowadziłem także badania nad najbardziej dynamicznym patofizjologicznie okresem pierwszej godziny hemodializy. Opracowane wyniki zostały przedstawione w pracy „Aktywacja limfocytów CD4+ w czasie pierwszej godziny hemodializy - wpływ rodzaju błony dializacyjnej i leczenia erytropoetyną” (Nefrol.Dializoter.Pol. 2001 T.5 nr 2 s.113-115). Zaobserwowałem, że w grupie hemodializowanej z użyciem błon biozgodnych (polisulfonowych) i jednocześnie otrzymujących rHuEPO jest spoczynkowo wysoki odsetek CD4CD25+. U tych chorych pierwsza godzina hemodializy powodowała proporcjonalnie większy przyrost komórek CD4+CD25+ niż CD4+CD71+. Interpretowałem to jako wpływ rHuEPO, modyfikujący dializacyjną immunosupresję. Wyniki były przedmiotem obrad Komitetu Patofizjologicznego PAN.

W ramach współpracy z Uniwersytetem Gent dotyczącej nieinwazyjnych metod diagnostyki nefropatii IgA powstała praca „Urinary myeloid IgA Fc alpha receptor (CD89) and transglutaminase-2 as new biomarkers for active IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis.” (BBA Clin. 2016 Vol.5 s.79-84). W nefropatii IgA (IgAN) i płamicy Henocha-Schönleina (HSPN) obserwuje się tworzenie kompleksów immunologicznych zawierających IgA1, mieloidalny receptor IgA Fc alfa (Fc α R1 / CD89) i transglutaminazę-2 (TG2). Analiza wyników wykazała, że stężenia CD89 i TG2 w moczu były niższe u pacjentów z aktywnymi IgAN / HSPN w porównaniu z pacjentami z IgAN / HSPN w całkowitej remisji (p < 0,001). Formuła CD89xTG2 miała wysoką zdolność do odróżniania aktywnych od nieaktywnych IgAN / HSPN w obu sytuacjach. Osiągnięciem pracy było stwierdzenie, że oznaczanie CD89 i TG2 w próbkach moczu może być przydatne do identyfikacji pacjentów z aktywnymi IgAN / HSPN.

2. „Wybrane zagadnienia dotyczące zapalnego i infekcyjnego uszkodzenia przeszczepu nerki” były opublikowane w latach 2005-2018.

Potrzeby kliniczne spowodowały powstanie opracowania pod tytułem „Leczenie immunosupresyjne kobiet ciężarnych z przeszczepioną nerką” (Ginekol.Pol. 2005 T.76 nr 7 s.586-592), w którym przedstawiłem problem doboru immunosupresji u kobiet zachodzących w ciążę po przeszczepieniu nerki. Wskazałem w nim, że optymalnym okresem dla realizacji planów macierzyńskich jest czas od 12 do 24 miesięcy od transplantacji, a zalecany schemat immunosupresji składał się z prednizonu (w niskiej dawce), cyklosporyny A lub takrolimus oraz azatiopryny.

Ważną częścią mojej aktywności był problem adekwatności immunosupresji potransplantacyjnej i związanych z tym powikłań. Jednym z nich był wysoki odsetek infekcji wirusem Cytomegalii (CMV). Prowadziłem badania porównujące pod tym względem popularne programy immunosupresji, zawierające w różnych zestawieniach: azatioprynę (Aza) / mykofenolan mofetilu (MMF)+ cyklosporynę A (CsA)/ takrolimus (Tac) + prednizon (Pr).

Opracowane wyniki opublikowałem w pracy „Mycophenolate mofetil severely depresses antibody response to CMV infection in early posttransplant period (Transplantation Proceedings 2003, 35(6), pp. 2205-2206)” pokazującej wpływ MMF na stężenia immunoglobulin o specyficy anty-CMV w klasach IgG i IgM u biorców we wczesnym okresie przeszczepu nerki, u których wystąpiła wznowa infekcji CMV. Porównałem stężenia CMV-IgG/IgM w okresie około-transplantacyjnym (IgG/IgM-0) i oznaczone w ramach diagnostyki

infekcji-CMV (IgG/IgM-1). W pracy wykazałem, że wyraźny wzrost CMV-IgM (0 vs 1) występował jedynie grupie Aza+CsA+Pr. Oryginalnym wnioskiem z pracy było wskazanie, że u leczonych MMF obserwacja dynamiki zmiany stężenia CMV-IgM nie jest wiarygodnym parametrem diagnostycznym infekcji CMV.

Kolejnym efektem zainteresowania wpływem immunosupresji na infekcje wirusami z rodziny Herpes-8 (HHV8) były prace: poglądowa „Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients” (Ann.Transplant. 2005 Vol.10 no.2 s.59-65) oraz kazuistyczna „Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment.” (Transplant. Proc. 2005 Vol.37 no.2 s.964-966). W oparciu przypadki naszych pacjentów, u których mięsak Kaposiego (ang.: KS) pojawił się w siódmym miesiącu po przeszczepie, przedstawiłem charakterystykę tego endemicznie łagodnego guza naczyniowego, przybierającego złośliwą postać m.in u chorych po przeszczepie nerki (zapadalność ok. 4,8%, mediana czasu do konwersji immunologicznej wynosiła 5 miesięcy, występował głównie u leczonych CsA). Przeniesienie HHV-8 z przeszczepem często wiązało się z lokalizacją trzewną, rzadko manifestacjami HHV-8 mogły być chłoniak, poliklonalna proliferacja plazmatyczna, choroba Castelmanna lub postać skórna. Komórki KS mają cechy aktywowanych komórek śródbłonna z ekspresją antygenów CD34, PAL-E, wirusowego analogu CXCR2 i innych oraz z sekrecją IL-1, IL-6, IL-8, VEGF i in. W 2005 roku nie było jednolitego schematu leczenia KS. Wskazałem na konieczność znacznego złagodzenia immunosupresji (skuteczność do 30%) oraz radykalnego leczenia infekcji towarzyszących. Podkreśliłem konieczność konwersji inhibitorów kalcyneuryny do inhibitorów mTOR. (sirolimus w stężeniu ~1 ng/mL powoduje wzrost ekspresji E-cadheryny i hamowanie angiogenezy), znacznej redukcji dawek glikokortykoidów i ewentualnego stosowania leków przeciwwirusowych (np. gancycloviru). W przypadku lokalizacji trzewnej możliwe było stosowanie radio i chemioterapii (lokalnej lub ogólnoustrojowej), np. vinblastyną i bleomycyną. Jako główne elementy profilaktyki zaproponowałem testowanie serologiczne, indywidualizację immunosupresji, szersze stosowanie leków przeciwwirusowych oraz czujność onkologiczną. Oryginalnym osiągnięciem było wskazanie na przetestowaną przydatność inhibitorów m-TOR w leczeniu mięsaka Kaposiego.

Rozszerzone, sześcioletnie doświadczenie w leczeniu mięsaka Kaposiego przedstawiłem w pracy „Mięsak Kaposiego u biorców przeszczepu nerki - obraz kliniczny, rozpoznanie i postępowanie terapeutyczne” (Forum Nefrol. 2009 T.2 nr 3 s.155-161). W pracy uzupełniłem informacje na temat patofizjologii zakażenia HHV8 i symptomatologii rozwoju choroby u naszych pacjentów, ze szczególnym naciskiem na zestaw cech mogący być uznany za zwiastun choroby oraz na potencjalny pozytywny wpływ wydłużonej profilaktyki przeciwwirusowej.

W kolejnym etapie działalności naukowej moje zainteresowania badawcze skupiły się w większym stopniu na immunologicznych – humoralnych aspektach dysfunkcji przeszczepu nerki, w tym na przeciwciałach przeciw antygenom układu zgodności tkankowej i ewentualnym powiązaniu ich występowania z wynikami biopsji graftu i klasyfikacją BANFF. Jedna z badanych grup została wytypowana na podstawie wysokiego prawdopodobieństwa „non-compliance” i w 50% doszło w niej do utraty przeszczepu nerki. Wyniki, opisane w publikacji „A significant role for anti-human leukocyte antigen antibodies and antibody-mediated rejection in the biopsy-for-cause population” (Transplant. Proc. 2014 Vol.46 no.8 s.2613-2617) wykazały, że w 80% tych przypadków przyczyną była obecność przeciwciał anti-HLA-DR o intensywności fluorescencji (ang. MFI) > 8000.

W populacji ogólnej pacjentów po przeszczepie zainteresowałem się przeciwciałami skierowanymi przeciw antygenom nie-HLA, w tym przeciwko receptorowi typu pierwszego dla angiotensyny II (anty-AT1R) i ich powiązaniu z ciężkimi reakcjami odrzucania typu naczyniowego (ang. AMR). W publikacji „The influence of non-HLA antibodies directed against angiotensin II type 1 receptor (AT1R) on early renal transplant.” (Transpl.Int. 2014 Vol.27 no.10 s.1029-1038) przedstawiłem analizę związku miana anty-AT1R (oznaczanego metodą ELISA) z występowaniem jawnego AMR, która wskazała m.in., że istotne znaczenie ma przekroczenie progu 9 U/mL. Anty-AT1R, a zwłaszcza dynamika zmiany ich miana, pełniły rolę komplementarnego czynnika ryzyka immunologicznego do anty-HLA.

Kolejne badania dotyczyły różnic w oddziaływaniu anty-AT1R oraz przeciwciał przeciw receptorowi typu A dla endoteliny I (anty-ETAR). Powstawaniu obu typów przeciwciał mogą sprzyjać uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne lub infekcyjne i polimorfizmy odpowiednich receptorów. Wyniki, opublikowane w pracy „Non-HLA antibodies: angiotensin II type 1 receptor (anti-AT1R) and endothelin-1 type A receptor (anti-ETAR) are associated with renal allograft injury and graft loss” (Transplant.Proc. 2014 Vol.46 no.8 s.2618-2621) wykazały szczególną zbieżność (71%) reakcji ostrego odrzucania naczyniowego ze skojarzonym występowaniem anty-AT1R i Anty-ETAR (wartość progowa miana nie została określona). Było to silnym argumentem za rozszerzeniem pretransplantacyjnego oszacowania ryzyka immunologicznego poza anty-HLA.

W pracy „Endothelin A receptors expressed in renal blood vessels of renal transplant patients are connected with acute tubular necrosis or antibody mediated rejection” (Transplant.Proc. 2018 Vol.50 no.6 s.1760-1764) przedstawiłem wyniki badań kojarzących występowanie ETAR z oceną biopsji nerki „ze wskazań” wykonywanej między 6 dniem a 24 rokiem po przeszczepieniu. Wyniki sugerowały, że ekspresja ETAR w kapilarach nerki może być związana z ostrym uszkodzeniem cewek (ang. ATN) lub z odrzucaniem zależnym od przeciwciał (ang. AMR). ATN lub AMR wystąpiły we wszystkich biopsjach ETAR+, ale wśród ETAR-ujemnych rozpoznaw stanowią odpowiednio 21 i 20%.

Innym nurtem mojej aktywności była biochemia zapalnego uszkodzenia przeszczepu nerki. Badania w tym zakresie obejmowały m.in. powiązanie wieku biorców nerki i przeżywalności graftu z aktywnością markerów zapalenia i degradacji macierzy pozakomórkowej, takich jak: interleukiny 6 (IL6), metaloproteinaz (MMP): MMP2, MMP9 i tkankowego inhibitora MMP (TIMP): TIMP-1; TIMP-2. Wyniki opublikowane w pracy „Advanced age of renal transplant recipients correlates with increased plasma concentrations of interleukin-6, chemokine ligand 2 (CCL2), and matrix metalloproteinase 2, and urine concentrations of CCL2 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1” (Transplant.Proc. 2014 Vol.46 no.8 s.2640-2643) wykazały, że nawet przy braku objawów zapalenia, z przewagą u płci męskiej, z wiekiem rośnie stężenie IL6 i CCL2 w surowicy i w moczu (fizjologicznie są tam trudno wykrywalne), co wskazuje na tłący się w nerce stan zapalny i skraca przeżycie nerki.

Rozwinięciem tych badań była praca „Increased plasma matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), tissue inhibitor of proteinase-1 (TIMP-1), TIMP-2, and urine MMP-2 concentrations correlate with proteinuria in renal transplant recipients.” (Transplant.Proc. 2014 Vol.46 no.8 s.2636-2639), która pokazała związek białkomoczu ze zwiększonym stężeniem w osoczu: MMP-2; TIMP-1 i TIMP-2 oraz zwiększonego wydalania MMP-2 z białkomoczem oraz z AMR.

3. W latach 1996 – 2018, zajmowałem się m.in. tematyką „wpływu przeszczepu nerki oraz immunosupresji na chorobowość ogólną biorców”. Rozwój miażdżycy u tej grupy pacjentów stał się przyczynkiem do powstania pracy poglądowej „Przyspieszony proces miażdżycowy u chorych z przeszczepioną nerką a rodzaj terapii immunosupresyjnej”. (Post.Med.Klin.Dośw. 1996 T.5 supl.3 s.91-97). W pracy tej przedstawiłem sytuację patofizjologiczną biorcy przeszczepu i sposób w jaki ją modyfikowały różne, stosowane w połowie lat 90-tych schematy immunosupresji, w aspekcie wpływu na stwardnienie naczyń i rozwój miażdżycy.

Jednym z powikłań miażdżycy u biorców przeszczepu nerki były zwapnienia pierścienia mitralnego. Wyniki badań w tym zakresie zostały przedstawione w pracy „Zwapnienia pierścienia mitralnego u chorych z przeszczepioną nerką - porównanie z chorymi ze schyłkową niewydolnością nerek.” (Adv.Clin.Exp.Med. 1998 Vol.7 no.2 s.173-179). Ukazały one sięgający 67% odsetek zwapnień u biorców przeszczepu w porównaniu z 33,3% u chorych na schyłkową niewydolność nerek, niezależnie od techniki jej leczenia. Dodatkowo, u biorców przeszczepu zwapnienia częściej lokalizowały się w pobliżu głównego układu przewodzącego serca.

Kolejne opracowanie tego tematu pod tytułem „Zwapnienia pierścienia mitralnego u chorych po przeszczepie nerki” (Nefrol.Dializoter.Pol. 1998 T.2 nr 1 s.51-56) objęło rozszerzoną grupę biorców przeszczepu, u których wykazano zwapnienia o grubości przekraczającej nawet 6 mm. Wyniki nie pozwoliły potwierdzić wpływu wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego ani wyższego stężenia iPTH na charakter zwapnień.

Zagadnieniu szeroko pojętej homeostazy wapniowej była poświęcona kolejna praca „Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on secondary hyperparathyroidism and bone density after kidney transplantation” oceniająca powiązanie zmian nasilenia nadczynności przytarczyc z zastosowaniem jednego z dwóch inhibitorów kalcyneuryny (takrolimusu lub cyklosporyny), znanymi w tym czasie polimorfizmami receptora dla witaminy D (BsmI lub FokI) oraz zmianami gęstości kości ocenianymi w typowych lokalizacjach. We wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki fenotyp BsmI(bb) kojarzył się z największym nasileniem wtórnej nadczynności przytarczyc, która w późniejszym okresie ustępowała (najszybciej u leczonych takrolimusem). Jednocześnie w okresie poprzyszczepowym u nosicieli polimorfizmu BsmI(bb) występowały najmniejsze nieprawidłowości w zakresie parametrów BMD w przypadku utrzymywania się cech nadczynności przytarczyc.

Dla lepszego opisanie specyfiki zmian tzw. obrotu kostnego u biorców przeszczepu w pierwszych dwóch latach od transplantacji przeprowadziłem badania uzupełniające, których wyniki zostały zawarte w pracy „Evolution of bone disease at 2 years after transplantation: a single-center study.” (Transplant.Proc. 2009 Vol.41 no.8 s.3063-3066). U biorców przeszczepu nerki ubytek masy kostnej w pierwszym roku sięgał 8% i był powiązany z: zaburzeniami synergii przeciwstawnych zmian stężeń aktywnej witaminy D i iPTH oraz z

immunosupresją. BMD odcinka L kręgosłupa było silnie powiązane m.in. ze stężeniem aktywnej witaminy D oraz osteokalcyny. Większa dynamika spadku BMD wystąpiła w grupie leczonej cyklosporyną A niż u leczonych takrolimusem, co prawdopodobnie było nieliniowo związane z wyższymi dawkami glikokortykoidów.

Mój list do edytora „Comment on "Management of hypercalcemia after renal transplantation" (Nefrologia 2015 Vol.35 no.1 s.117-118) opisywał sytuację biorców przeszczepu nerki, którzy jeszcze w okresie dializoterapii byli leczeni cinacalcetem. Nie miał on rejestracji dla pacjentów po transplantacji. W liście tym na podstawie własnych obserwacji dwunastu chorych zasygnalizowałem możliwość wystąpienia u wspomnianych pacjentów zjawiska podobnego do „efektu z odbicia”. Przy medianie przedtransplantacyjnej dawki cinacalcetu równej 45 mg obserwowałem w okresie pierwszych dwunastu miesięcy objawy biochemiczne wtórnej nadczynności przytarczyc. Na tej podstawie zaproponowałem, aby u chorych z ciężką nadczynnością przytarczyc jeszcze przed przeszczepem rozważać parathyreoidektomię.

W patogenezie miażdżycy istotną rolę pełnią także zaburzenia metabolizmu glukozy, których odpowiednio wczesna identyfikacja i leczenie mogą istotnie poprawić chorobowość w okresie po transplantacji. W pracy „Pretransplantation oral glucose tolerance test can prevent posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation: preliminary study” (Transplant.Proc. 2018 Vol.50 no.6 s.1776-1780), przedstawiłem wnioski z przeprowadzenia testu obciążenia 75 g glukozy (ang. OGTT-75) w różnych grupach chorych, w tym u 64 biorców przeszczepu nerki, z których u 14% (wszyscy z dodatnim wynikiem OGTT-75) rozwinęła się cukrzyca potransplantacyjna.

Ponieważ cukrzyca często towarzyszy otyłości, w opracowaniu „Are females more prone than males to become obese after kidney transplantation?” (Ann.Transplant. 2019 Vol.24 s.57-61) przedstawiłem wyniki badań 62 pacjentów oceniające uwarunkowania otyłości we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki. Czynniki predysponującymi były: utajona nietolerancja glukozy przed transplantacją oraz płeć żeńska.

Rosnąca liczba biorców w starszym wieku przyczyniła się do poszukiwania innych, nieimmunologicznych czynników wpływających na przeżywalność przeszczepu nerki. Obserwacje opisane w pracy “Kidney transplantation from old deceased donors: impact of uric acid level - a quarter-century of experience in one transplant center” (Transplant.Proc. 2018 Vol.50 no.6 s.1701-1704), wskazywały, że u biorców, którzy otrzymali nerkę od dawcy > 55 roku życia, tylko w 53% przypadków udało się uzyskać dziesięcioletnie przeżycie przy opóźnionym podjęciu funkcji (64%). Często towarzyszyło temu trwale wysokie stężenie kwasu moczowego, stanowiące wspólnie z nadciśnieniem tętniczym i hiperlipemią czynnik złego rokowania.

4. W okresie 1991r – 2018r przedmiotem mojego zainteresowania były cytryniany, ze względu na fakt, że są kluczowym elementem metabolizmu człowieka, a ich koszt jako surowca leczniczego był i jest względnie nieduży. Zajmowałem się „zastosowaniem cytrynianów w leczeniu kamicy nerkowej i innych schorzeń internistycznych”.

Rozproszone informacje z literatury anglojęzycznej dla odbiorców polskojęzycznych zostały po raz pierwszy przez mnie zebrane w opracowaniu „Cytryniany w kamicy nerkowej” (Wiad.Lek. 1991 T.44 nr 13-14 s.485-487). Praca, napisana dla lekarza praktyka, w zwięzłej postaci omawiała własności różnych soli cytrynianów, w tym soli potasowej. Szczególnie istotną cechą anionu cytrynianowego była zdolność wiązania jonów wapniowych, co zmniejszało precypitację kryształów różnych związków chemicznych tworzących kamienie nerkowe. Na tej podstawie sformułowane zostały wskazania do zastosowań różnych soli kwasu cytrynowego oraz komentarz dotyczący małych korzyści z leczenia kwasem cytrynowym (roztwór Shohla).

W oparciu o zebrane materiały i w ramach współpracy z Zakładem Technologii Leku Wydziału Farmacji Akademii Medycznej we Wrocławiu opracowałem zgłoszenie patentowe „Sposób wytwarzania tabletek z cytrynianem potasowym o przedłużonym uwalnianiu” (Biuletyn Urzędu Patentowego nr 5 (579) z 04 marca 1996), na podstawie którego produkowany był i jest lek o nazwie LITOCID.

Rosnące doświadczenie w leczeniu cytrynianem potasu spowodowało potrzebę ponownego sformułowania wskazań do jego stosowania wraz z propozycjami dawkowania. Zostały one zawarte w pracy „Terapeutyczne zastosowania cytrynianu potasu” (Przegląd lekarski 2001,58(2), pp. 82-86). Nowością pracy było zasygnalizowanie przydatności doustnego stosowania cytrynianu potasu w terapii nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu powikłań stosowania acetazolamidu.

W połowie pierwszej dekady dwudziestego wieku interesującą perspektywą wydawało się wykorzystanie terapeutyczne cytrynianu magnezowego. Jednak ze względu na barierę technologiczną plany te okazały się trudne w realizacji. Praca „Potasowo-magnezowy cytrynian oraz trójpotasowy cytrynian w zapobieganiu kamicy nerkowej. Dlaczego właśnie cytryniany, jak dokonać wyboru?” (Nefrol.Dializoter.Pol.

2004 T.8 nr 1 s.13-17) stanowiła rozszerzone kompendium zawierające informacje porównujące obie substancje i w sposób racjonalny zawężająca potencjalne zastosowanie cytrynianu magnezu do kamicy wapniowo-szczawianowej. Jednocześnie w tym opracowaniu znalazł się postulat sporządzenia tabletki zawierającej mieszaninę obu soli kwasu cytrynowego. Ponowne pojawienie się zainteresowania jedną z wrocławskich firm zwiększeniem sprzedaży LITOCIDu, opracowanego w oparciu o udzielony przed laty patent, stało się impulsem do powstania kolejnej pracy na temat cytrynianu potasu: „Interdyscyplinarne, terapeutyczne zastosowania cytrynianu potasu oraz związków pokrewnych w chorobach wewnętrznych” (Post.Hig.Med.Dośw. 2018 Vol.72 s.461-470). Było to kompendium najnowszej wiedzy na temat roli cytrynianów w procesie regeneracji zasad, farmakokinetyki i metabolizmu preparatów spożywanych doustnie oraz regulacji wydalania cytrynianów z moczem. W pracy zostały także omówione terapeutyczne zastosowania cytrynianów w: kamicy nerkowej, kwasicach cewkowych z powikłaniami, zespole metabolicznym z insulinoopornością, homeostazie wapniowo fosforanowej (w tym leczeniu osteoporozy/osteopenii) i niektórych przewlekłych nefropatiach. Część artykułu poświęcono omówieniu zastosowań dostępnych w Unii Europejskiej preparatów zawierających cytrynian potasu.

5. Liczne kontakty stacji dializ pediatrycznej i stacji dializ dla dorosłych zaowocowały w latach 1997-2015 pracami poświęconymi „zaburzeniom gospodarki lipidowej i metabolizmu glukozy”. Część opracowań dotyczyła dzieci, które w przyszłości mogły stać się pacjentami stacji dializ kolejno dziecięcej, a następnie dla dorosłych.

Pierwsza poświęcona tym zagadnieniom praca „Stężenie cholesterolu i indeks miażdżycowy u dzieci w okresie umiarkowanej niewydolności nerek” (Post.Med.Klin.Dośw. 1997 T.6 supl.1 s.33-38) miała charakter pilotażowy – dokonano oszacowania różnych indeksów ryzyka rozwoju miażdżycy w lokalnej populacji chorych, odkrywając znaczący wzrost tegoż ryzyka zarówno we wczesnym etapie przewlekłej choroby nerek, jak i w bardzo młodym wieku badanych.

Kolejne opracowanie „Apolipoproteiny A1 i B i wskaźnik ApoA1/ApoB u dzieci z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością nerek i leczonych nerkozastępczo” (Pol.Merkur.Lek. 2003 T.14 nr 82 s.299-303) porównywało już dane z większych grup dzieci leczonych zachowawczo lub nerkozastępczo (hemodializami lub CADO). W pracy tej, na podstawie oceny stężenia apolipoprotein ApoA1 i ApoB przedstawiono argumenty wskazujące pewne różnice struktur HDL i LDL zależnie od etapu choroby, wybranej metody leczenia i jej skuteczności. Uzyskane wyniki nie umożliwiły wskazania wyraźnych różnic wartości indeksów miażdżycowych opartych na ApoA1/ApoB między leczonymi hemodializami lub CADO. To pozwoliło jedynie na sugestię, że CADO może być korzystniejszą metodą leczenia nerkozastępczego u dzieci. Artykuł ten był inspiracją do próby poznania etapu rozwoju przewlekłej choroby nerek, na którym dochodzi do jakościowej progresji zaburzeń lipidowych.

Wyniki opublikowane w pracy „Zaburzenia gospodarki lipidowej u dzieci chorych na przewlekłą niewydolność nerek leczonych zachowawczo” (Przegl.Pediatr. 2004 Vol.34 nr 1 s.46-51), wskazały, że u dzieci przy braku wpływu wieku i BMI w/w nieprawidłowości pojawiają się już przy EGFR 50 – 70 mL/min z kumulacją w przedziale 15-30 mL/min. Przy widocznych wpływach schorzeń będących przyczyną niewydolności nerek odzwierciedleniem tych zaburzeń były m.in spadek wartości indeksu ApoA1/ApoB i narastanie hipertrójglicydemii. W schyłkowej niewydolności nerek widoczna była analogia obserwowanych zaburzeń do typu 4 w klasyfikacji Friedrickosna.

U dorosłych pacjentów ważnym elementem chorobowości związanej z miażdżycą, ale też chorobowości ogólnej są zaburzenia metabolizmu glukozy. Problem ten został poruszony w pracy „Different mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis diabetic patients in 4-year prospective observation” (Post.Hig.Med.Dośw. 2013 Vol.67 s.1076-1082), która u chorych na cukrzycę leczonych nerkozastępczo pozwoliła wskazać kilka czynników ryzyka śmiertelności ogólnej. Należały do nich: miażdżyca Möckenberga, niskie stężenie albumin (głębsze w grupie leczonej CADO). Specyficzne dla hemodializowanych były: niskie stężenie cholesterolu, starczy wiek, podwyższone stężenie interleukiny 6, przy braku wpływu wieku. Odmiennie, u leczonych CADO bardziej widoczny był wpływ wysokiego stężenia cholesterolu. Wyniki nie potwierdziły pozytywnego wpływu resztkowej diurezy, wartości liczbowej: ciśnienia tętniczego, CRP, pro-ANP, NT-pro-BNP. Wnioski wskazywały, że wśród chorych na cukrzycę CADO jest korzystna pod warunkiem prawidłowego stężenia albumin i wieku poniżej 60 roku życia. U pozostałych lepszą metodą leczenia jest hemodializa.

Wyraźny wpływ cukrzycy na chorobowość chorych leczonych nerkozastępczo przyczynił się do powstania pracy „Glucose challenge test (50g GCT) in detection of glucose metabolism disorders in peritoneal dialysis patients: preliminary study” (Int.Urol.Nephrol. 2015 Vol.47 no.4 s.695-700), której celem była

weryfikacja przydatności klinicznej testu obciążenia 50 g glukozy w wykrywaniu predyspozycji do cukrzycy u nie będących cukrzykami pacjentów z prawidłowym stężeniem glukozy na czczo leczonych dializami otrzewnowymi (ang. ND-PDP). U 20 pacjentów przed i po okresie obserwacji (mediana 15,3 miesiąca) pomiary stężeń HbA1c% i C-peptydu i insuliny wykonywano na czczo, a 50g GCT wykonywano w dowolnym punkcie dnia. U 35% pacjentów stwierdzono nieprawidłowe wartości indeksu HOMA-IR i wysokie stężenie peptydu C. Wyniki wykazały przydatność 50g GCT w wykrywaniu upośledzonej tolerancji glukozy u leczonych CADO, co pozwala na wczesne rozpoczęcie profilaktyki.

6. „Problem dostępu naczyniowego u chorych leczonych nerkozastępczo” został poruszony w cyklu prac, które powstawały w latach 2009 do 2019.

W pierwszej publikacji zatytułowanej „The abnormal superficial radial artery does not restrict the successful creation of hemodialysis forearm arteriovenous fistula” (Clin.Nephrol. 2009 Vol.71 no.5 s.584-587) omawiane są anatomiczne warianty przebiegu tętnicy promieniowej. Przetoka promieniowo-główna w okolicy nadgarstka jest dostępem naczyniowym z wyboru u chorych hemodializowanych. Nietypowe umiejscowienie dystalnej części tętnicy promieniowej może uniemożliwić powstanie takiego dostępu pomimo dobrego stanu naczyń i wygodnego dostępu chirurgicznego.

Kolejna praca „A rare variant route of the ulnar artery does not contraindicate the creation of a fistula in the wrist of a diabetic patient with end-stage renal disease” (Post.Hig.Med.Dośw. 2011 Vol.65 s.654-657) na przykładzie klinicznym przedstawiała problem wyboru miejsca i sposobu wytworzenia dostępu naczyniowego u chorych z odmiennymi wariantami przebiegu tętnicy łokciowej. W pracy podkreślono argumenty, że przedstawiony na przykładzie przypadku klinicznego nietypowy wariant przebiegu tętnicy łokciowej nie jest przeciwwskazaniem do wytworzenia przetoki w okolicy nadgarstka z użyciem tętnicy promieniowej i nie ma powodu do obaw o niedokrwienie ręki.

Problem usuwania długotrwale użytkowanych cewników permanentnych (tzw. „perm-cath”) został poruszony w opracowaniu „Balloon dilatation for removal of an irretrievable permanent hemodialysis catheter: the safest approach” (Artif.Organs 2016 Vol.40 no.5 s.E84-E88). Zostały tu opisane dwa przypadki, w których standardowe usunięcie cewników długoterminowych nie było możliwe. W celu zwiększenia średnicy cewnika z jednoczesnym zerwaniem otaczającej go osłonki fibrynowej z powodzeniem zastosowano balonowe rozszerzenie światła cewnika.

Innym problemem dostępu naczyniowego są zaawansowane zmiany miażdżycowe. Są one często wyzwaniem dla lekarza ze względu na trudności w przyszyciu żyły do boku łamliwej tętnicy. W pracy „The sleeve method for creation of radiocephalic arteriovenous fistulas in patients with calcified vessels. (J.Vasc.Access 2017 Vol.18 no.2 s.384-389), przedstawiona została wykonana u 23 chorych ze znacznie zaawansowaną miażdżycą (wiek $60,8 \pm 14,8$ lat) autorska technika „rękawa” polegająca na wprowadzeniu końca tętnicy do światła żyły i ochronie zespolenia przez szwy przydankowe. Bezpośrednia skuteczność metody wynosiła 65-67%, a odległa po 24 miesiącach wynosiła 50%. To czyniło tę technikę prostą alternatywą przyszywania żyły do boku tętnicy, dającą szansę powodzenia wytworzenia bezpiecznej hemodynamicznie przetoki na przedramieniu.

Rosnąca liczba starszych pacjentów, u których długotrwała adaptacja dializacyjnej przetoki tętniczo-żylną wymuszała zastosowanie cewnika permanentnego (tzw. perm-cath) przyczyniła się do opracowania procedur zwiększających precyzję zabiegu. W pracy „Dialysis catheter insertion with extended ultrasound monitoring” (Blood Purif. 2020 Vol.49 no.1-2 s.102-106) na materiale własnym opisałem zastosowanie przezklatkowego echokardiograficznego monitoringu wprowadzania przewodnika. Bez zastosowania fluoroskopii, w 74,9% możliwa była weryfikacja położenia końca przewodnika naczyniowego, a precyzja założenia cewników perm-cath wzrosła do 96,7%.

Niepełnosprawność hemodializowanych pacjentów przyczyniła się do powstania pracy „Disability of dialysis patients and the condition of blood vessels” (J.Clin.Med. 2020 Vol.9 no.6 art.1806). W oparciu o dane od 129 chorych (średni wiek 64,5 lat) wykorzystując skalę Barthela i oszacowując 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe (QRISK®3), przedstawiłem w niej analizę problemów niepełnosprawności pacjentów poddawanych hemodializie w kontekście powikłań sercowo-naczyniowych (CV) i stanu naczyniowego. Wykazałem, że historia zdarzeń sercowo-naczyniowych ma istotny związek z brakiem samodzielności życiowej chorych leczonych hemodializami. Grupa niezależna w codziennych czynnościach (51% pacjentów) charakteryzowała się istotnie niższą prędkością fali tętna (PWV) i niższym QRISK®3 w porównaniu z pacjentami zależnymi.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

W ramach działalności dydaktycznej dotychczas trzynastcie razy byłem współautorem rozdziału „Zespół nerczycowy” w podręczniku Interna Szczeklika wydawnictwa Medycyna Praktyczna.


Aktywnie uczestniczę w Dolnośląskim Festiwalu Nauki. Jestem autorem łącznie dziesięciu wystąpień w edycjach wrocławskich i w spotkaniach na terenie Dolnego Śląska.

LP	Tytuł wydarzenia	Data
1.	„Od mgławicy do kamicy - gwiazdne drogi nefrologii”. Wykład, dyskusja, panelowa, konkurs. Edycja Wrocław Edycja Ząbkowice.	2009-09-18 2009-10-09
2.	„Nerka - mały pracownik wielkiego człowieka” – wykład. Edycja: Wrocław	2010-09-22
3.	„Przeszczepy nerki - natura w serwisie i... na gwarancji” Edycja: Wrocław. Edycja: Dzierżoniów	2011-09-21 2011-10-21
4.	„Elektron i foton - nano narzędzia nefrologa i transplantologa”. Edycja Wrocław	2012-09-21
5.	„Nie zabieraj z pola kamieni, być może w nerkach masz już własne. Sherlock Holmes (nefrolog) i dr Watson (urolog) tropią podejrzanych i wymierzają leczenie.” Edycja Wrocław	2017-09-26
6.	„Droga do zdrowego serca i sprawnego mózgu wiedzie przez nerki. Nerkowe sekrety długowieczności.” Edycja Wrocław.	2017-09-25
7.	"Droga do zdrowych kości prowadzi przez zdrowe nerki. Co mają z tym wspólnego kamienie nerkowe? Debata popularno-naukowa nefrologa, urologa i ortopedy". Edycja Wrocław.	2018-09-21
8.	„Wróg tkwi we mnie. Dlaczego często sami jesteśmy winni przewlekłej chorobie nerek?”. Edycja on-line.	2020-09-23
9.	„Wróg tkwi we mnie. Dlaczego często sami jesteśmy winni cukrzycy i cukrzycowej chorobie nerek?”. Edycja on-line.	2020-09-23
10.	„Wróg tkwi we mnie. Jak nefrolog rozpoznaje i walczy z odrzucaniem przeszczepu nerki?” Edycja on-line.	2020-09-23

Uczestniczyłem w „Kampania Drugie Życie” – Pierwsza Edycja 2017 r., wygłaszając niesponsorowany wykład pokazujący na czym polega, jakie korzyści daje przeszczepianie nerki. Dodatkowym celem było propagowanie idei donacji rodzinnych. Był to wykład zamiejskowy w Zespole Szkół Przyrodniczych i Branżowych w Głogowie.

Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Za pracę lekarską zostałem odznaczony Brązowym Krzyżem Zasługi – postanowienie Prezydenta RP Lecha Kaczyńskiego z dnia 2006-09-28. Legitymacja nr 125-2006-64.


.....
(podpis wnioskodawcy)