

19-07-2021

wpi.
dnia 19-07-2021

L. dz. RN-BM/ 1356/2021

OCENA

dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego Sławomira Cezarego Zmonarskiego w związku z wnioskiem o nadanie Mu stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych

Doktor n. med. Sławomir Cezary Zmonarski ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu w 1988 r. Od tego roku pracuje nieprzerwanie w Katedrze i Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, aktualnie na stanowisku adiunkta. W 1991 r. uzyskał specjalizację I stopnia, a w 1996 r. specjalizację II stopnia z chorób wewnętrznych. Tytuł specjalisty nefrologa otrzymał w 2001 r, a specjalizację w dziedzinie transplantologii klinicznej uzyskał w 2006 r. Stopień naukowy doktora nauk medycznych został mu nadany w 1995 r. na podstawie pracy pt. *„Zaburzenia funkcji limfocytarnych kanałów potasowych w przewlekłej niewydolności nerek – powiązanie z parametrami klinicznymi”*

Działalność naukowo- badawcza

Doktor n.med. Sławomir Zmonarski posiada znaczący dorobek naukowy. Jest autorem lub współautorem 41 publikacji pełnotekstowych o łącznej wartości IF 40,475, a w punktacji KBN/MNiSzW – 956. Indeks cytowań opublikowanych prac bez autocytowań wynosi 233, a indeks Hirscha – 8. Warto zaznaczyć, że dorobek Kandydata powstał prawie w całości po uzyskaniu przez Niego stopnia doktora nauk medycznych.

Działalność naukowa doktora n. med. Sławomira Zmonarskiego dotyczy badań klinicznych w przewlekłych chorobach nerek i ogniskuje się wokół następujących zagadnień:

1. Dysfunkcja immunologiczna u chorych z nefropatiami upośledzającymi funkcję nerek
2. Wybrane zagadnienia dotyczące zapalnego i infekcyjnego uszkodzenia przeszczepu nerki

3. Wpływ przeszczepu nerki oraz immunosupresji na chorobowość ogólną biorców
4. Zastosowanie cytrynianów w leczeniu kamicy nerkowej i innych schorzeń internistycznych
5. Zaburzenia gospodarki lipidowej i metabolizmu glukozy
6. Problemy dostępu naczyniowego u chorych leczonych nerkozastępczo

Tematyka transplantacyjna w odniesieniu do przeszczepów nerek stanowi wiodący szlak zainteresowań naukowych Kandydata. Ze swego bogatego dorobku dr Zmonarski wyodrębnił 6 publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe zatytułowane „**Znaczenie ekspresji receptorów Toll-podobnych (Toll-like) typu 4 zlokalizowanych na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej dla funkcji przeszczepionej nerki.**” Łączna wartość współczynnika wpływu tych prac wynosi IF 7,413 i 250 w punktacji MNiSzW

We wszystkich tych publikacjach dr Zmonarski jest pierwszym autorem.

1. 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)

Istotą projektu badawczego była ocena interakcji komórek krwi obwodowej z przeszczepioną nerką w odniesieniu do jednego z elementów pierwotnego układu odporności – receptorów Toll-podobnych zlokalizowanych na jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC). Celem pracy była ocena, czy w odniesieniu do wybranych TLRs zjawisko obniżenia ekspresji TLRs w sytuacji opóźnienia w podjęciu funkcji przez przeszczepioną nerkę ma charakter 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 graftu. Wykazano, że w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki ekspresja TLR2, TLR3, TLR9 PBMCs jest niższa niż w grupie kontrolnej i była powiązana z wydolnością przeszczepu. Nie wykazano natomiast wpływu epizodu ostrego odrzucania graftu na różnice w ekspresji TLRs w badanych grupach. Oryginalnym osiągnięciem pracy jest wykazanie powiązania wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu nerki z ekspresją TLRs PBMCs i funkcją graftu w dłuższym okresie czasu. Zasugerowano ponadto, aby w trudnych interpretacyjnie przypadkach ocena ekspresji TLRs mogła być stosowana jako pomocniczy parametr oceny jakości immunosupresji.

2. Praca *„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)

W pracy podjęto próbę oceny czynników modyfikujących proporcje PBMCs z wysoką lub niską ekspresją TLR4 oraz ewentualną zmianę w tych proporcji w związku z wydolnością przeszczepu. 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. Pacjenci którzy przebyli epizod opóźnionej czynności przeszczepu (DGF) istotnie częściej byli zgrupowani w populacji o niskiej ekspresji TLR4. W pracy zawarto sugestię, że sygnalizowane wcześniej obniżenie ekspresji TLR4 w grupie DGF+ jest zjawiskiem długotrwałym, być może przewlekłym i zwiększa istotnie ryzyko pogorszenia funkcji przeszczepu w przyszłości. Oryginalnym osiągnięciem pracy jest wniosek, że u pacjentów DGF+ należy utrzymywać wyższe stężenia takrolimusu, a przy pomocy oceny ekspresji TLR4 można kontrolować intensywność immunosupresji. Pośrednio wykazano też, że dla funkcji przeszczepionej nerki długofalowo ważniejsze są nie te PBMCs, które pozostały we krwi, ale te, które z niej zniknęły.

3. 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)

Publikacja ma charakter poglądowy i dotyczy roli receptora TLR4 w patofizjologii przeszczepu nerki, zarówno w odniesieniu do zaburzeń jego wczesnej funkcji, jak też w sytuacji ostrego odrzucania graftu i jego przewlekłej dysfunkcji, co przemawia za istotną i zróżnicowaną rolą receptora TLR4 w procesie uszkodzenia przeszczepionej nerki. Praca zawiera też argumenty za uznaniem pomiaru ekspresji TLR4 jako parametru wskazującego na intensywność procesów niszczących przeszczep. We wniosku końcowym wskazano, że jednym z kierunków interwencji terapeutycznej może być oddziaływanie na poreceptorową kaskadę przekazu receptora TLR4.

4. Praca *"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)

Celem pracy była ocena związku między rodzajem i intensywnością immunosupresji z ekspresją TLR4 PBMCs krwi obwodowej i odniesienie tego do zmiany wydolności przeszczepu nerki. W uzyskanych wynikach słabo widoczny był wpływ wieku dawcy i biorcy na ekspresję TLR4 PBMC. W pracy porównano wpływ inhibitorów kalcyneuryny: takrolimusu i cyklosporyny A na ekspresję TLR4 nie stwierdzając istotnych różnic. Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie zróżnicowanej prognozy wydolności przeszczepu nerki w zależności od pierwotnej przynależności do grupy L-TLR4ex lub H-LTR4ex. Za czynniki stabilizujące funkcję nerki uznano leczenie takrolimusem i wysoką ekspresję TLR4ex, natomiast niekorzystne rokowanie związane było z łączną terapią cyklosporyną A i L-TLR4ex.

5. Praca *"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)

Celem pracy była analiza ewentualnego związku między przebyciem objawowej wznowy infekcji CMV z ekspresją TLR4 w PBMCs oraz funkcją przeszczepionej nerki. Pacjenci z historycznym CMV+ wyjściowo mieli gorszą funkcję nerki oraz niższą ekspresję TLR4.

Oryginalnym osiągnięciem pracy jest sformułowanie hipotezy, że niska ekspresja TLR4 wiąże się z podwyższonym prawdopodobieństwem wznowy infekcji CMV po przeszczepieniu nerki, co może skutkować zwiększeniem ryzyka pogorszenia się funkcji przeszczepu. Wysoka ekspresja TLR4 daje natomiast szansę na poprawę funkcji przeszczepu nerki zwłaszcza u biorców bez epizodu wznowy CMV. Czynniki sprzyjającymi niskiej replikacji CMV są: epizod objawowej wznowy infekcji CMV, długi czas zimnego niedokrwienia, długotrwały DGF, niski status odżywienia oraz upośledzenie funkcji przeszczepu.

6. Praca *"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)

W wyselekcjonowanej populacji chorych, u których przyczyną mocznicy było przewlekłe śródmiąższowe zapalenie stwierdzono, że powiązanie między ekspresją TLR4 a parametrami wydolności przeszczepionej nerki jest niejednorodne, zwłaszcza w grupie z prawidłową funkcją graftu, co może być związane z większym udziałem nosicieli polimorfizmów TLR4 o działaniu zmniejszającym ekspresję lub efektywność stymulacji receptora. W miarę narastania upośledzenia funkcji przeszczepu nerki pojawia się wyraźne powiązanie ekspresji TLR4 z funkcją nerki. Oryginalnym osiągnięciem pracy jest potwierdzenie w dość jednolitej patofizjologicznie grupie biorców, 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 osiągnęto średnie lub wysokie terapeutyczne stężenia leku. Autorzy sugerują, że przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek własnych może być czynnikiem ryzyka pogorszenia się funkcji przeszczepu nerki, w którego ocenie pomocny może być pomiar ekspresji TLR4 PBMCs.

W podsumowaniu wyrażam opinię, że dr n.med. Sławomir Cezary Zmonarski prezentuje istotny dorobek naukowy, czego dowodem są wymierne wskaźniki jakości publikowanych prac. Cykl 6 publikacji będący osiągnięciem naukowym jest spójnym tematycznie opracowaniem dotyczącym znaczenia ekspresji receptorów Toll-podobnych typu 4 zlokalizowanych na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej dla funkcji przeszczepionej nerki zasługującym na uznanie go za rozprawę habilitacyjną stanowiącą znaczny wkład Autora w rozwój nefrologii klinicznej. Całokształt jego działalności naukowej uzasadnia w pełni wniosek o nadanie Mu stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Wnioskuje o dopuszczenie kandydata do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Poznań, 14 lipca 2021 r.

Prof.dr hab.n.med. Andrzej Oko