



Kielce, 2021-07-21

Dr hab. med. prof. UJK Andrzej Jaroszyński

Collegium Medicum UJK w Kielcach

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr med.

Sławomira Cezarego Zmonarskiego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 2021-04-22, na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późniejszymi zmianami), za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej, powołana została Komisja Habilitacyjna w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne dr med. Sławomirowi Cezaremu Zmonarskiemu. O powierzeniu mi funkcji recenzenta zostałam powiadomiony pismem Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pani prof. dr hab. med. Agnieszki Hałoń. Do pisma dołączono dokumentację wnioskodawcy w wersji papierowej oraz elektronicznej.

Jako główne osiągnięcie naukowe Habilitant wskazał cykl prac „Znaczenie ekspresji receptorów Toll-podobnych (Toll-like) typu 4 zlokalizowanych na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej dla funkcji przeszczepionej nerki.”

Ogólna charakterystyka Kandydata i przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Sławomir Zmonarski jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Studia ukończył w 1988 roku, uzyskując dyplom lekarza medycyny z wyróżnieniem. Po odbyciu stażu lekarskiego Habilitant trwale związał swoje życie zawodowe z Akademią Medyczną / Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu pracując kolejno jako kolejno jako asystent stażysta, asystent a następnie adiunkt w Katedrze Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej. Równocześnie zatrudniony jest nieprzerwanie do obecnej chwili w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 5 / Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, pracując kolejno jako asystent stażysta, asystent i starszy asystent w Oddziale Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej oraz Uniwersyteckiej Poradni Specjalistycznej. W roku 1991 dr Zmonarski zdał egzamin pierwszego stopnia a następnie w roku 1996 egzamin drugiego stopnia z chorób wewnętrznych. W roku 2001 uzyskał tytuł specjalisty w zakresie nefrologii, po czym w roku 2006 uzyskał dyplom specjalisty z zakresu transplantologii klinicznej. Kandydat uzyskał stopień doktora nauk medycznych w roku 1995 – tytuł rozprawy doktorskiej: „Zaburzenia funkcji limfocytarnych kanałów potasowych w przewlekłej niewydolności nerek – powiązanie z parametrami klinicznymi”. Promotorem rozprawy doktorskiej był Prof. Marian Klinger.

Ocena wskazanego przez Kandydata osiągnięcia w dziedzinie nauk medycznych

Wskazany jako osiągnięcie naukowe w dziedzinie nauk medycznych, rozumianym zgodnie z ustawą „Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce”, w oparciu o które dr med. Sławomir Zmonarski występuje o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, jest monotematyczny cykl składający się z sześciu opublikowanych prac oryginalnych.

Celem cyklu prac postawionym przez Autora było określenie znaczenie ekspresji receptorów Toll-podobnych (Toll-like - TLRs) typu 4 zlokalizowanych na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej dla funkcji przeszczepionej nerki. We wszystkich publikacjach Kandydat jest pierwszym autorem. Przedstawione jako osiągnięcie naukowe prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Łączny wskaźnik oddziaływania (impact factor) prac przedłożonych jako osiągnięcie wynosi 7,413. Punktacja MNiSW prac zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 250 punktów. Wszystkie 6 prac w bardzo spójny sposób dotyczy zagadnień związanych z rolą receptorów Toll-like u chorych po przeszczepieniu nerki. Określenie znaczenia ekspresji tych receptorów dla funkcji nerki przeszczepionej może przyczynić się do lepszego zrozumienia procesów patofizjologicznych u chorych po zabiegu transplantacji nerki i prowadzić do usprawnienia procesów tak diagnostycznych jak i terapeutycznych. Dlatego też podjęcie przez Kandydata próby określenia znaczenia ekspresji TLRs dla funkcji graftu nerki należy uznać za celowe i istotne w rozwoju dyscypliny.

Pierwsza praca zatytułowana “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” miała na celu odpowiedź na pytanie, czy u pacjentów, u których dochodzi do opóźnienia w podjęciu funkcji przez

przeszczepioną nerkę istnieje odwrotna zależność z ekspresją w wybranych TLRs i czy zjawisko to ma charakter trwały i w jakim stopniu wiąże się ze stosowaną immunosupresją. Autorzy wykazali, że w populacji ogólnej pacjentów po przeszczepie nerki ekspresja wybranych była niższa niż w grupie kontrolnej i była powiązana z funkcją graftu. Dodatkowo stwierdzono zależność między takrolimusem a ekspresją TLRs. Analiza wyników subpopulacji pacjentów wykazała również istnienie zależności między ekspresją TLRs a innymi lekami immunosupresyjnymi. Oryginalnym osiągnięciem pracy jest wykazanie powiązania wystąpienia opóźnienia w podjęciu funkcji przez nerkę przeszczepioną z ekspresją TLRs w dłuższym okresie czasu. Dodatkowo wykazano, że w trudnych interpretacyjnie przypadkach ocena ekspresji TLRs może być stosowana jako pomocniczy parametr oceny jakości immunosupresji.

W kolejnej pracy stanowiącej cykl „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” podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, jakie czynniki modyfikują proporcje jednojądrzastych komórek krwi obwodowej z wysoką lub niską ekspresją TLR4 i czy zmiana w tej proporcji ma związek z wydolnością graftu. Oryginalnym osiągnięciem pracy jest wniosek, że u pacjentów, u których obserwowano opóźnienie w podjęciu funkcji przez nerkę przeszczepioną należy utrzymywać wyższe stężenia takrolimusu, a za pomocą ekspresji TLRs można kontrolować intensywność immunosupresji. Pośrednio wykazano również, że dla funkcji graftu ważniejsze są nie te komórki jednojądrzaste krwi obwodowej, które pozostały we krwi, ale te, które z niej zniknęły.

Kolejna praca cyklu zatytułowana “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” ma charakter pracy pogładowej i stanowi doskonałe źródło wiedzy na temat roli Toll-like receptora 4 (TLR4) w patofizjologii przeszczepu nerki. W pracy w zwięzły i jasny sposób przedstawiono miejsce i znaczenie TLR4 wśród innych receptorów pierwotnego układu odporności. Autor omówił szczegółowo złożoność procesu wiązania ligandu przez TLR4 i wynikającą z tego zmianą położenia kompleksu receptora TLR4 wobec błony komórkowej. Następnie przedstawiona została rola TLR4 w procesie zarówno ostrego uszkodzenia jak i przewlekłego uszkodzenia nerki przeszczepionej. Osiągnięciem pracy jest powstanie kompendium wiedzy na temat zróżnicowanej roli receptora TLR4 w procesie uszkodzenia przeszczepionej nerki, zwłaszcza przewlekłego. Autor w pracy przedstawił argumenty, które mogą uzasadniać pomiar ekspresji TLR4 jako parametru wskazującego na intensywność procesów nocyceptywnych w graficie. Dr Zmonarski we wniosku końcowym wskazał, że kaskada przekazu receptora TLR4 może stać się potencjalnym celem terapeutycznym w transplantologii.

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?” została zaprojektowana celem dokonania próby powiązania wyboru i intensywności immunosupresji z ekspresją TLR4 na jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej i odniesienie tego do zmiany wydolności graftu nerki po okresie obserwacji. Osiągnięciem pracy jest sformułowanie hipotezy, że ocena ekspresji TLR4 może być przydatnym narzędziem umożliwiającym indywidualizację doboru rodzaju i dawki inhibitora kalcyneuryny (takrolimusu i cyklosporyny A), ocenę efektywności immunosupresji, a także, być może parametrem umożliwiającym przewidywanie jej efektów.



Celem piątej pracy, zatytułowanej „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” była analiza ewentualnego związku faktu przebycia objawowej wznowy infekcji

cytomegalowirusem z ekspresją TLR4 jednojądrzastych komórek krwi obwodowej oraz funkcją

przeszczepionej nerki. Autor pracy założył, 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.

Oryginalnym osiągnięciem pracy jest sformułowanie hipotezy, że niskiej ekspresji TLR4

towarzyszy podwyższone prawdopodobieństwem wznowy infekcji CMV po przeszczepieniu

nerki. W takim układzie istnieje wyższe ryzyko pogorszenia się funkcji przeszczepu w

przyszłości. Wysoka ekspresja TLR4 daje szansę na poprawę funkcji graftu nerki zwłaszcza u

biorców bez epizodu wznowy CMV. W pracy określono również czynniki sprzyjające niskiej

replikacji CMV takie jak: epizod objawowej wznowy infekcji CMV, długi czas zimnego

niedokrwienia, niedożywienie oraz upośledzenie funkcji przeszczepu.

Pracę “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” zaprojektowano i wykonano celem weryfikacji hipotezy o powiązaniu

funkcji przeszczepu nerki i jej zmian z ekspresją TLR4 na komórkach jednojądrzastych krwi

obwodowej. Oryginalnym osiągnięciem pracy jest potwierdzenie, że w grupie biorców

inhibitorów kalcyneuryny stężenie takrolimusu oraz ekspresja TLR4 są uzupełniającymi się

czynnikami, prospektywnie wpływającymi na wydolność przeszczepu nerki. Ekspresja TLR4 jest

czynnikiem pozytywnego rokowania u tych biorców leczonych takrolimusem, u których osiągnięte 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 na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

Ocena całokształtu dorobku naukowego Kandydatki na stopień naukowy doktora habilitowanego

Poza omówionym powyżej cyklem prac przedstawionych jako osiągnięcie w dziedzinie nauk medycznych dr Sławomir Zmonarski posiada istotny dorobek naukowy, w którym można wyróżnić kilka głównych kierunków. Sumaryczny IF wszystkich publikacji zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 40,475, natomiast punktacja MNiSW wynosi 956 punktów. Indeks Hirscha 8. Liczba cytowań publikacji wynosi 241. Na szczególną uwagę zasługuje również patent o numerze zgłoszeniowym 304855, którego przedmiotem jest sposób wytwarzania tabletek z cytrynianem potasowym o przedłużonym uwalnianiu, na podstawie którego produkowany jest lek o nazwie LITOCID.

W dorobku naukowym Habilitanta można wyróżnić 6 zasadniczych obszarów, z których co warte podkreślenia, większość odnosi się do przeszczepów nerek lub dotyczy zagadnień problemów immunologicznych u pacjentów z chorobami nerek:

1. Badania dotyczące dysfunkcji immunologicznej u chorych z nefropatiami upośledzającymi funkcję nerek.



Cykl obejmował trzy prace przeglądowe i trzy oryginalne. Pierwsza z prac przeglądowych dotyczy patogenezy zjawiska wielokierunkowego deficytu odporności u chorych z upośledzeniem funkcji nerek. Autor w pracy wskazał na złożoność zaburzeń skutkujących zwiększoną predyspozycją do infekcji i chorób nowotworowych w tej grupie chorych, akcentując fakt, że nie ma jednego defektu dominującego. Druga praca przeglądowa dotyczyła właściwości i symptomatologii zespołu przeciwciał przeciwfosfolipidowych w toczeniu trzewnym. Kolejna praca przeglądowa dotyczy patofizjologii i znaczenia kanałów jonowych w utrzymaniu gotowości do aktywacji oraz w początkowej fazie aktywacji limfocytów T koniecznych do uruchomienia biochemicznej kaskady przekazu sygnału w obrębie cytoplazmy. Kolejne prace miały charakter prac oryginalnych. Pierwsza dotyczyła aktywności napięciowo-zależnych kanałów potasowych limfocytów T krwi obwodowej u pacjentów chorych na astmę oskrzelową leczonych β -mimetykami lub teofiliną. W pracy tej nie wykazano wpływu w/w leków na przewodnictwo kanałów potasowych. Następna z cyklu prac odnosiła się do zagadnienia wpływu rodzaju błony dializacyjnej i leczenia erytropoetyną na aktywację limfocytów CD4+ w czasie pierwszej godziny hemodializy i doprowadziła do cennych wniosków, z których wynikało, że erytropoetyna modyfikuje immunosupresję wywołaną zabiegiem hemodializy. Ostatnia z cyklu praca dotyczyła biomarkerów w nefropatii IgA i plamicy Henocha-Schönleina a jej osiągnięciem było stwierdzenie, że oznaczanie CD89 i TG2 w próbkach moczu może być przydatne do identyfikacji pacjentów z aktywnymi postaciami chorób.

2. Wybrane zagadnienia dotyczące zapalnego i infekcyjnego uszkodzenia przeszczepu nerki”



Pierwsza praca cyklu dotyczyła problem doboru immunosupresji u kobiet zachodzących w ciążę po przeszczepieniu nerki. Autor wskazał w swojej pracy przeglądowej, 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 takrolimusu oraz azatiopryny. Kolejna praca dotyczyła zagadnienia adekwatności immunosupresji potransplantacyjnej i związanych z tym powikłań. Efektem zainteresowań Habilitanta była praca wiążąca różne strategie terapii immunosupresyjnej z możliwymi zakażeniami cytomegalowirusem. Kontynuacja zainteresowań związanych z wpływem immunosupresji na infekcje wirusowe doprowadziła do opublikowania pracy poglądowej na temat mięsaka Kaposi u chorych po przeszczepieniu nerki. Konsekwencja wyżej przedstawionych zainteresowań była również kolejna praca poglądowa odnosząca się do problemu mięsaka Kaposi u chorych leczonych nerkozastępczo. Kolejna część cyklu działalności naukowej Habilitanta skupiła się 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. Następnym nurtem aktywności dr Sławomira Zmonarskiego 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.

3. Wpływ przeszczepu nerki oraz immunosupresji na chorobowość ogólną biorców”.



Cykl obejmuje 7 prac. Tematyka prac ogniskuje się przede wszystkim wokół zagadnień takich jak: wpływ schematów terapii immunosupresyjnych na rozwój miażdżycy i stwardnienia naczyń krwionośnych, zwapnienia pierścienia mitralnego u biorców przeszczepów (z uwzględnieniem lokalizacji wobec układu przewodzącego serca oraz roli zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w tym procesie), wpływu różnych schematów immunosupresji na homeostazę wapniowo-fosforanową (z uwzględnieniem różnych polimorfizmów witaminy D), wpływ zaburzenia metabolizmu glukozy na patogenezę miażdżycy (odpowiednio wczesna identyfikacja i leczenie mogą istotnie poprawić chorobowość w okresie po transplantacji), nieimmunologiczne czynniki wpływające na przeżywalność przeszczepu nerki.

4. Zastosowania cytrynianów w leczeniu kamicy nerkowej i innych schorzeń internistycznych.

Cykl prac obejmuje 4 prace poglądowe obejmujące szerokie spektrum wiedzy na temat zastosowania cytrynianów potasu i magnezu w fizjologii i wybranych stanach chorobowych, przede wszystkim kamicy dróg moczowych oraz potencjalnej roli cytrynianu potasu w terapii nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu powikłań stosowania acetazolamidu.

5. Zaburzenia gospodarki lipidowej i metabolizmu glukozy.

Wyniki pracy odnoszącej się do zaburzeń metabolizmu glukozy, której celem była weryfikacja przydatności klinicznej testu obciążenia glukozą w wykrywaniu predyspozycji do cukrzycy u niebędących cukrzykami pacjentów z prawidłowym stężeniem glukozy na czczo leczonych dializami otrzewnowymi wykazały przydatność testu obciążenia glukozą w wykrywaniu upośledzonej tolerancji glukozy u leczonych dializa otrzewnową. Wiedza ta może przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania i tym samym rozpoczęcie profilaktyki. Kolejna praca również

dotyczyła dorosłych osób dializowanych, w których zbadano zależność między wybranymi parametrami metabolicznymi, w tym zaburzeniami metabolizmu glukozy, a ryzykiem śmiertelności ogólnej. Habilitant określił czynniki predycyjne śmiertelności w grupie leczonych CADO (miażdżycy Möckenberga, niskie stężenie albumin) oraz czynniki swoiste dla hemodializy (niskie stężenie cholesterolu, starczy wiek, podwyższone stężenie interleukiny 6). Pozostałe prace cyklu dotyczyły zaburzeń gospodarki lipidowej u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek, co świadczy o szerokich zainteresowaniach dr Zmonarskiego. Istotnymi z klinicznego punktu widzenia wynikami tych prac było określenie, że zaburzenia lipidowe występują już we wczesnych okresach przewlekłej choroby nerek oraz, że nie istnieją wyraźne różnice indeksów miażdżycowych między osobami leczonymi nerkozastępczo hemodializami i dializami otrzewnowymi.

6. Problem dostępu naczyniowego u chorych leczonych nerkozastępczo.

Zainteresowanie Habilitanta zagadnieniem dostępu naczyniowego świadczy o jego szerokich zainteresowaniach, wykraczających poza tematykę stricte nefrologiczną. Prace cyklu dotyczą zarówno wpływu odmienności anatomicznych na funkcję przetoki tętniczo-żylniej (AV) typu Cimino-Bresci, wpływu nietypowych wariantów przebiegu tętnicy łokciowej na potencjalną możliwość wystąpienia niedokrwienia kończyny z wytworzoną przetoką AV, metod wytwarzania przetok AV w grupie chorych z zaawansowanym procesem miażdżycowym oraz problemu usuwania długoterminowych cewników tunelizowanych.



Działalność dydaktyczna, organizacyjna oraz popularyzujących naukę

Chociaż dr med. Sławomir Zmonarski nie prowadził zajęć dydaktycznych w jednostkach uczelni wyższych należy zaznaczyć, że jego dorobek popularyzujący naukę oraz organizacyjny jest znaczny. W latach 2009-2020 aktywnie uczestniczył w Dolnośląskim Festiwalu Nauki, będąc autorem dziesięciu wykładów w edycjach wrocławskich jak i w spotkaniach na terenie Dolnego Śląska. Brał udział w „Kampania Drugie Życie”, wygłaszając wykład pokazujący na czym polega, jakie korzyści daje przeszczepianie nerki. Dodatkowym celem kampanii było propagowanie idei donacji rodzinnych. Na szczególną uwagę z zakresu dydaktyki zasługuje fakt, że Habilitant wielokrotnie był współautorem rozdziału „Zespół nerczycowy” w podręczniku Interna Szczeklika wydawnictwa Medycyna Praktyczna.

Ocena końcowa

Na podstawie przedstawionego do oceny dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Pana dr med. Sławomira Zmonarskiego do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych stwierdzam, że Habilitant wykazuje istotną aktywność naukową a jego osiągnięcia stanowią ważny wkład do rozwoju dyscypliny nauk medycznych. Stwierdzam, że dr Sławomir Zmonarski spełnia wymagania stawiane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, a określone w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2020 r. poz. 85). Uważam, że po uzyskaniu stopnia naukowego doktora habilitowanego dr Sławomir Zmonarski wniesie dalszy wkład w rozwój nauki w reprezentowanej przez siebie dyscyplinie.

55

Biorąc pod uwagę powyższe elementy zwracam się do Pani Przewodniczącej i Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem popierającym nadanie dr Sławomirowi Zmonarskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych. Jednocześnie zwracam się o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Z powierzeniem
KIEROWNIK
KLINIKI NEFROLOGII Z OŚRODKIEM DIALIZ
Prof. UJK dr hab. med. Andrzej Jaroszyński
Specjalista chorób wewnętrznych
Nefrolog