

dr hab. n. med. Bartosz Kubisa

Klinika Kardiologii

Oddział Kliniczny Torakochirurgii

Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

recenzent rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Lepieszy

zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego

we Wrocławiu nr 235/IX/2021 podjętą w dniu 30.09.2021r

Warszawa, 03 12 2021r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Lepieszy pt.: „Wpływ prekondycjonowania nerki przez odległe niedokrwienie na jej czynność po przeszczepieniu”**

Największym wyzwaniem współczesnej transplantologii w dalszym ciągu pozostaje poprawa wczesnych i odległych wyników przeżycia przeszczepianych narządów oraz biorców tych przeszczepów. W celu sprostania temu wyzwaniu, ciągłemu rozwojowi podlegają poszczególne obszary transplantologii, począwszy od opieki anestezyjologicznej nad potencjalnym dawcą, poprzez chirurgiczną standaryzację zabiegów pobrania i przeszczepienia narządów. Podejmowane są również działania w zakresie wykorzystania nowych sposobów przechowywania pobranych narządów, a także optymalizacji protokołów immunosupresyjnych, mającej na celu zapobieganie oraz skuteczne leczenie, zarówno ostrego, jak i przewlekłego odrzucania przeszczepianych narządów. Prowadzone są prace badawcze nad procedurami mogącymi ograniczyć niekorzystne zmiany w przeszczepionym narządzie wywołane przez IRI. Jedną ze sprawdzanych hipotez dotyczy wykorzystania znanego od lat zjawiska prekondycjonowania (hartowania) przez niedokrwienie (ang. remote ischemic preconditioning RIPC). Zjawisko to polega na kontrolowanym wywoływaniu krótkich okresów niedokrwienia, a następnie reperfuzji, co powoduje aktywację endogennych mechanizmów, które chronią tkanki przed ich uszkodzeniem związanym z dłuższym okresem niedokrwienia.

W związku z powyższym, po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lekarz Agnieszki Lepieszy przedstawiam pozytywną recenzję, która obejmuje obszary i uwzględnia kryteria oceny wskazane w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz rozporządzeniu w sprawie szczegółowego trybu i warunkach przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w

postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora. **Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym o raz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz 595, z późn. zm).**

Rozprawa doktorska została przygotowana w Klinice Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej oraz Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Promotorem pracy jest Pan Profesor dr hab. n. med. Artur Pupka, promotorem pomocniczym jest Pani dr n. med. Katarzyna Kościelska-Kasprzak.

### **Ocena rozprawy doktorskiej w zakresie wstępu, celów, materiału i metody**

1. Bardzo dobry wstęp, właściwe przedstawienie epidemiologii przeszczepiania nerek w Polsce i na świecie, wyjaśnienie mechanizmów opóźnionej funkcji przeszczepu, mechanizmów IRI oraz sposobów hartowania przez niedokrwienie – metody RIPC. Doktorantka przedstawia również dogłębnie mechanizmy odrzucania przeszczepu, standardowe markery uszkodzenia nerek oraz potencjalnie nowe markery uszkodzenia nerek, takie jak klasteryna, interleukina 18 oraz lipokalina NGAL.
2. Materiał badawczy stanowiło 86 biorców nerek pobranych od 44 zmarłych dawców, z których 17 dawców stanowiła grupa badana poddana kondycjonowaniu RIPC, a 27 pozostałych dawców stanowiło grupę kontrolną. W grupie kontrolnej statystycznie częściej odbywały się pobrania wielonarządowe. Wydaje się, że w losowym doborze do jednej z dwóch grup stosunek liczebny oraz rodzaj pobrań powinien być bardziej wyrównany. Jednakże porównując pozostałe cechy dawców obu grup istotnych różnic nie zauważono. Podobnie porównując biorców grupy RIPC oraz kontrolnych nie stwierdzono istotnych różnic poza długością ciepłego niedokrwienia, diurezą dobową oraz częstością pobrań od dawców o rozszerzonych kryteriach, chociaż ta ostatnia cecha powinna była być raczej opisana przy dawcach, a nie biorcach.
3. Charakterystyka badanych grup jest spójna dzięki starannie dobranym kwalifikacyjnym kryteriom włączenia i wyłączenia.
4. Podstawowy cel pracy został jasno postawiony i polegał na określeniu wpływu cech klinicznych dawcy na wynik przeszczepienia, określeniu wpływu cech klinicznych dawcy na stężenia badanych biomarkerów, ocenie, czy wykonanie procedury RIPC u dawcy narządów wpływa na zmniejszenie zakresu uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego przeszczepionej nerki, określeniu wartości diagnostyczno-rokowniczej niestandardowych biomarkerów związanych z ostrym uszkodzeniem nerek (klasteryna, interleukina-18, lipokalina NGAL) dla predykcji czynności przeszczepionej nerki.
5. We wstępie dobrze zdefiniowano pojęcia i zjawiska, a w szczególności pojęcia RIPC, AKI, IRI, opisy standardowych oraz potencjalnie przyszłych markerów uszkodzenia nerek.

### **Ocena rozprawy doktorskiej w zakresie wyników, wniosków i dyskusji**

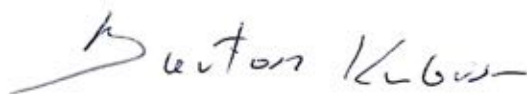
6. Udokumentowanie wyników badań jest dobre, zwraca uwagę bardzo rozległe przedstawienie wyników przeżycia biorców, przeszczepów, wpływu metody RIPC na wiele wartości pooperacyjnych.
7. Sformułowano cztery wnioski, które jasno wynikają z przeprowadzonych badań: A) czynność nerek dawcy, KDRI oraz wiek dawcy wpływają na opóźnioną czynność przeszczepu (warto jednak byłoby tutaj wyraźnie napisać – jak wpływają), B) procedura RIPC zwiększa ryzyko wystąpienia opóźnionej czynności przeszczepu, ale być może zwiększa długotrwałe przeżycie przeszczepu, C) upośledzenie funkcji nerek dawcy zwiększa stężenie NGAL, IL-18 oraz klasteryny w moczu dawcy, D) stężenie NGAL w moczu dawców przed pobraniem jest predykcyjne dla wczesnej i późnej czynności przeszczepu (jakie stężenie NGAL) oraz że badane w pierwszej dobie po przeszczepieniu stężenie NGAL w surowicy i moczu, a klasteryny jedynie w moczu są predykcyjne dla wczesnej czynności przeszczepionej nerki (jakie stężenia). Wnioski są sformułowane logicznie.
8. Na szczególną uwagę recenzenta zasługują: rzetelne przyznanie pogorszenia wczesnej funkcji przeszczepu w metodzie RIPC, ale jednocześnie przedstawienie wyraźnie lepszej przeżywalności przeszczepów w grupie RIPC w porównaniu do grupy kontrolnej, chociaż nie osiągnięto istotności statystycznej w tym względzie. Być może dłuższy niż w tej pracy okres obserwacji tych dwóch grup chorych wykaże istotność statystyczną w poprawie eGFR u chorych z grupy RIPC. Poza tym częstsze DGF u biorców grupy RIPC może być związane z gorszymi parametrami dawców dla tej grupy (częściej dawcy ECD).
9. Interesującym byłoby dowiedzenie się, jakie były wyniki przeszczepień innych narządów z pobrań wielonarządowych w grupie RIPC, ale oczywiście to nie było objęte pracą doktorantki.

### **Ocena rozprawy doktorskiej – inne aspekty.**

1. Tabele i ryciny dobrze ilustrują treść pracy i są przydatne przy czytaniu i zrozumieniu tekstu pracy. Pouczająca jest zwłaszcza rycina 2 oraz 3 – uwidaczniająca statystycznie istotne różnice w stężeniu NGAL w surowicy oraz moczu w pierwszej dobie po przeszczepieniu w grupie RIPC i kontrolnej.
2. Dyskusja (Omówienie wyników) została starannie przeprowadzona.
3. Piśmiennictwo jest cytowane prawidłowo, dobór literatury, umiejętności w korzystaniu z niej oraz wykorzystanie źródeł poprawne.
4. Doktorantka na marginesie swojej pracy opisuje szereg innych interesujących zależności, mniej lub więcej opisanych w literaturze.
5. Podjęta problematyka badawcza jest oryginalna, np. nikt wcześniej nie oceniał nowych markerów lipokaliny NGAL, IL-18 oraz klasteryny pod kątem występowania DGF po przeszczepieniu nerki.

6. Nie znajduję w tej pracy poważniejszych błędów formalno-językowych, stylistycznych, czy interpunkcyjnych.
7. Metody badawcze są trafne oraz umiejętnie zastosowane.
8. Układ pracy jest poprawny, a struktura podziału treści nadzwyczaj rozwinięta.
9. Praca ma dużą wartość naukową, ponieważ zachęca do poszukiwania innych markerów DGF oraz pozostałych zjawisk patologicznych po przeszczepieniu nerki. Wpisuje się to w obraz medycznych – przyrodniczych prac badawczych, gdzie znacząca ilość tych badań nie przynosi dokładnej odpowiedzi na nurtujące nas zagadnienia, ale dostarcza nam informacji, jakie czynniki, parametry lub markery nie mają wpływu na badane zjawisko. To daje solidne podwaliny pod dalszy rozwój nauki.

dr hab. n. med. Bartosz Kubisa FETCS  
Prof. PUM  
specjalista  
torakochirurgii i transplantologii  
2046500

Bartosz Kubisa