



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

**Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej
I Katedra Chorób Wewnętrznych**

tel. 42 2919550, fax 42 2919551, e-mail: ilona.kuratowska@umed.lodz.pl

Łódź, 03.11.2023

Prof. dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej,

I Katedra Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

lek. Michał Gniewkiewicz

„ Ocena przydatności monitorowania przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy u pacjentów po transplantacji nerki w stratyfikacji ryzyka immunologicznego utraty przeszczepu”

promotor: Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik

Przeszczepianie nerek jest najskuteczniejszą metodą leczenia nerkozastępczego, pozwalającą na dłuższe przeżycie i lepszą jakość życia chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Dzięki coraz doskonalszym metodom chirurgicznym oraz terapii immunosupresyjnej znacznie poprawiło się wczesne przeżycie nerki przeszczepionej, w mniejszym stopniu przeżycie długoterminowe. Na wyniki wczesne jak i długoterminową czynność nerki przeszczepionej wpływ ma wiele czynników tych immunologicznych jak i niezwiązanych z układem odpornościowym. Za pogorszenie czynności przeszczepu, a w konsekwencji jego utratę w dużej mierze odpowiada proces przewlekłego odrzucania, w który zaangażowane są przeciwciała przeciwko antygenom dawcy (DSA), zarówno te obecne przed przeszczepieniem jak i te powstałe po zabiegu. Zagadnieniom obecności przeciwciał DSA, tym powstałym *de novo* jak i preformowanym - zanikłym jak i przetrwałym po przeszczepieniu nerki oraz czynnikom wpływającym na ten proces, a także wpływowi ich występowania na czynność przeszczepu i rokowanie poświęcona jest przedstawiona mi do recenzji praca lek. Michała Gniewkiewicza. Doktorant w swoich badaniach podjął się oceny nie tylko ilościowej przeciwciał, ale również ich właściwości: klasy HLA, specyficzności, średniej intensywności fluorescencji (MFI), subklasy IgG, a przede wszystkim zdolności wiązania dopełniacza C1q.

Biorąc powyższe pod uwagę, pracę lek. Michała Gniewkiewicza pt.: **„Ocena przydatności monitorowania przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy u pacjentów po transplantacji nerki w stratyfikacji ryzyka immunologicznego utraty przeszczepu”** należy uznać za bardzo ważny, aktualny i szczególnie istotny klinicznie temat.

Trzon przedstawionej mi do oceny dysertacji obejmuje dwie prace oryginalne o dużej wartości merytorycznej, które zostały opublikowane w 2023 r. w renomowanym, recenzowanym czasopiśmie naukowym *Journal of Clinical Medicine* o zasięgu międzynarodowym, o łącznym współczynniku oddziaływania 7,8 oraz sumie punktów MEiN 280. Przy czym Doktorant jest pierwszym autorem obu artykułów, a jego udział w tych pracach wynosi 70%.

1. Gniewkiewicz M, Czerwińska K, Zielniok K, Durlik M. Association of Circulating Anti-HLA Donor-Specific Antibodies and Their Characteristics, including C1q-Binding Capacity, in Kidney Transplant Recipients with Long-Term Renal Graft Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(4):1312. <https://doi.org/10.3390/jcm12041312>

(Impact Factor: 3,900; Punkty MEiN: 140)

2. Gniewkiewicz M, Czerwińska K, Zielniok K, Durlik M. Impact of Resolved Preformed, Persistent Preformed, and De Novo Anti-HLA Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients on Long-Term Renal Graft Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(10):3361. <https://doi.org/10.3390/jcm12103361>

(Impact Factor: 3,900; Punkty MEiN: 140).

Podkreślić należy, że praca powstała w ramach realizacji projektu badawczego „Diamantowy grant”, przyznanego przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (decyzja nr 0021/DIA/2018/47 z dnia 18.07.2018r.) na lata 2018-2021, w którym Doktorant pełnił funkcję kierownika projektu, a opiekunem była Pani Promotor – Prof. dr hab. n med. M. Durlík.

Rozprawa, zawiera poza zamieszczonymi kopiami prac, wstęp wprowadzający do tematu badań, założenia i cele pracy, krótkie omówienie najważniejszych zagadnień poszczególnych prac wchodzących w skład rozprawy oraz podsumowanie i wnioski. Następnie Autor zamieszcza odpowiednio dobraną i bardzo aktualną bibliografię, opinię Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i odpowiednie zgody na przeprowadzenie badań oraz oświadczenia współautorów.

Cała rozprawa poprzedzona jest spisem treści, spisem użytych skrótów oraz przejrzystym streszczeniem w języku polskim i angielskim. Zwraca niezwykle precyzyjny, syntetyczny język pracy oraz staranny i przejrzysty układ pracy bardzo ułatwiający czytelnikowi zrozumienie tematu.

We wstępie rozprawy Doktorant zwięźle i przejrzysto omawia problem obecności różnych typów przeciwciał anti-HLA DSA oraz ich znaczenie kliniczne w tym powiązanie z odrzucaniem humoralnym. Wstęp jest dobrym uzasadnieniem do sformułowania założeń i celów pracy naukowej której podjął się badacz.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i przejrzysty.

1. Ocena wpływu krążących przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy z uwzględnieniem ich właściwości (klasa HLA, specyficzność, MFI, zdolność wiązania dopełniacza C1q, subklasa IgG) na odległe wyniki przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego.
2. Określenie znaczenia ewolucji przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy (zanikłe preformowane, przetrwałe preformowane, *de novo*) dla odległych wyników przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego oraz identyfikacja czynników mających wpływ na tę ewolucję.

Najcenniejszym elementem rozprawy są wymienione dwie prace oryginalne. W pierwszej publikacji (Gniewkiewicz M, Czerwińska K, Zielniok K, Durlík M. Association of Circulating Anti-HLA Donor-Specific Antibodies and Their Characteristics, including C1q-Binding Capacity, in Kidney Transplant Recipients with Long-Term Renal Graft Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(4):1312. <https://doi.org/10.3390/jcm12041312>) przedstawiono

wyniki analizy wpływu obecnych po KTx anti-HLA DSA oraz ich właściwości (klasa HLA, specyficzność, średnia intensywność fluoroscencji (MFI), zdolność wiązania dopełniacza C1q, subklasa IgG) na wyniki długoterminowe przeszczepienia nerki.

Drugi artykuł (Gniewkiewicz M, Czerwińska K, Zielniok K, Durlik M. Impact of Resolved Preformed, Persistent Preformed, and De Novo Anti-HLA Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients on Long-Term Renal Graft Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(10):3361. <https://doi.org/10.3390/jcm12103361>) ukazuje wyniki analizy znaczenia ewolucji anti-HLA DSA po KTx (przeciwciała zanikłe preformowane, przetrwałe preformowane, *de novo*) dla odległych wyników przeszczepienia. Ponadto w pracy zidentyfikowano czynniki mające związek z ewolucją przeciwciał po przeszczepieniu.

Poczynione przez Doktoranta obserwacje na podstawie przeprowadzonych badań wśród 108 pacjentów po przeszczepieniu nerki, rzetelnie udokumentowane w pracach wchodzących w skład dysertacji, mają bardzo duże znaczenie klinicznie. Badacz wykazał, że obecność anti-HLA DSA (zarówno powstałych *de novo* jak i preformowanych) u pacjentów po przeszczepieniu nerki, zwłaszcza tych które posiadają zdolność wiązania dopełniacza C1q wiąże się z gorszą czynnością przeszczepu i jest czynnikiem ryzyka jego utraty. Ponadto wykazał, że zanik obecnych przed przeszczepieniem preformowanych DSA jest związany ze stosowaniem w leczeniu indukcyjnym globuliny antytymocytarnej, a funkcja nerek u tych pacjentów jest podobna jak u chorych bez tych przeciwciał.

Doktorant zamieszcza bardzo istotną klinicznie konkluzję o przydatności, a w zasadzie konieczności oznaczania anti-HLA DSA, w tym oceny zdolności wiązania dopełniacza C1q w ramach nadzoru immunologicznego nad chorym po przeszczepieniu nerki. Ich obecność powinna być „czerwonym światłem” dla lekarza transplantologa zmuszającym do zwiększonego nadzoru nad chorym, przyjrzenia się jego *compliance*, a być może konieczności zastosowania silniejszej immunosupresji. Zaś stosowanie w indukcji globuliny antytymocytarnej wiąże się z obniżeniem ryzyka immunologicznego, bowiem zmniejsza częstość występowania preformowanych DSA po przeszczepieniu.

Przedstawiony cykl publikacji jest spójny tematycznie. Obie prace, dotyczą monitorowania immunologicznego chorych po przeszczepieniu narządowym i świadczą o rzeczywistym zainteresowaniu Doktoranta tematem. Prace przeszły przez gęste recenzenckie sito międzynarodowych recenzentów, co świadczy o ich dużej wartości naukowej. Warte podkreślenia jest rzeczowe przedstawienie swoich badań w załączonym do artykułów

opracowaniu będącym podstawą rozprawy na stopień doktora nauk medycznych. Praca napisana jest starannie, a trudne zagadnienia opisane w sposób jasny i przejrzysty. Wnioski wyciągnięte z przeprowadzonych analiz bardzo klarowne. Zaś przedstawienie możliwości klinicznego wykorzystania wyników świadczą o szerokiej wiedzy Autora i jego klinicznym zaangażowaniu.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Michała Gniewkiewicza spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) na stopień doktora nauk medycznych. Doktorant podjął ważny z klinicznego punktu widzenia temat badawczy, sformułował interesujące cele pracy, zastosował właściwe i nowoczesne metody umożliwiające ich realizację oraz wykazał umiejętność wszechstronnej analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej wiedzy i właściwego wnioskowania.

Przedstawiam zatem Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Michała Gniewkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc ponadto pod uwagę wartość naukową podjętego tematu oraz istotne implikacje kliniczne uzyskanych wyników, a także ich opublikowanie w pismach o zasięgu międzynarodowym i wysokim wskaźniku oddziaływania wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n med. Ilona Kurnatowska