

prof. dr hab. n.med. Mirosław Banasik

Wrocław, 04.11.2023r.

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 213

50-556 Wrocław

Tel. 71 733 25 00

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Gniewkiewicza
pt.: „Ocena przydatności monitorowania przeciwciał przeciwko antygenom zgodności
tkankowej dawcy u pacjentów po transplantacji nerki w stratyfikacji ryzyka
immunologicznego utraty przeszczepu”**

Przeszczepienie nerki jest najlepszą spośród dostępnych metod leczenia nerkozastępczego ze względu na przeżycie chorego ale również jakość życia. Okres przeżycia nerki przeszczepionej ma zatem istotne znaczenie w poprawie wyników przeżycia chorego ale również ze względu na niedobór organów do przeszczepienia. Główną przyczyną dysfunkcji oraz utraty nerki przeszczepionej jest odrzucanie zależne od przeciwciał. Podstawowe znaczenie w uszkodzeniu nerki przeszczepionej w powyższym mechanizmie odgrywają przeciwciała swoiste dla dawcy (DSA) skierowane przeciwko ludzkim antygenom leukocytarnym (HLA).

W ciągu ostatnich lat znacząco poprawiły się metody oznaczania przeciwciał anti-HLA. Istotne okazały się właściwości związane z klasą przeciwciał, specyficznością, średnią intensywnością fluorescencji (MFI), zdolnością wiązania dopełniacza C1q oraz subklasą IgG.

Dokładne zrozumienie mechanizmów uszkodzenia narządu przeszczepionego związanych z przeciwciałami anti-HLA DSA ma istotne znaczenie ze względu na diagnostykę ale również leczenie odrzucania zależnego od przeciwciał, które pomimo wielu badań stale uznawane jest za suboptymalne.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, uważam, że podjęta przez Doktoranta próba oceny przydatności monitorowania przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy u pacjentów po transplantacji nerki jest bardzo ważnym tematem ze względu na ocenę ryzyka immunologicznego co odgrywa fundamentalne znaczenie w przeżyciu nerki przeszczepionej a w konsekwencji przeżyciu chorego.

Przedstawiona do recenzji praca jest cyklem dwóch dzieł oryginalnych które zostały zrecenzowane oraz opublikowane w Journal of Clinical Medicine, uznanym czasopiśmie o współczynniku wpływu 3,9 i 140 punktach MEiN co sumarycznie za cykl publikacji daje liczbę impact factor 7,8 oraz 280 punktów MEiN:

1. 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> (Impact Factor: 3,900; Punkty MEiN: 140)
2. Gniewkiewicz M, Czerwińska K, Zielniok K, Durlík 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)

W obu przedstawionych pracach Doktorant jest pierwszym autorem a jego wkład w powstanie publikacji określony został na 70% co potwierdzili współautorzy w załączonych oświadczeniach.

Praca naukowa została sfinansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2018-2021, jako projekt badawczy w ramach programu „Diamantowy Grant”. Grant został przyznany przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (decyzja nr 0021/DIA/2018/47 z dnia 18.07.2018r.). Numer projektu: DI2017 002147.

Doktorant poza publikacjami, opinią komisji bioetycznej przedstawił streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wstęp, założenia i cele pracy.

Cele pracy zostały zdefiniowane w dwóch punktach :

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.

Temat, jak i powyższe cele rozprawy doktorskiej lek. Michała Gniewkiewicza należy uznać za aktualne, interesujące i istotne z klinicznego punktu widzenia.

Do grupy badanej zakwalifikowano 108 kolejnych chorych z Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, u których wykonano biopsję nerki przeszczepionej w okresie od listopada 2018 do listopada 2020.

Opis części metodycznej jest dokładnie przedstawiony. Wyniki pracy są obszernie i przejrzysto zaprezentowane, poparte tabelami i rycinami.

Uzyskane wyniki pozwoliły doktorantowi na podsumowanie oraz wyciągnięcie następujących wniosków:

1. U pacjentów po przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego wykrycie przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy oraz ich zdolność wiązania dopełniacza C1q są predyktorami gorszej czynności narządu przeszczepionego oraz utraty przeszczepu. Obecnie analiza zdolności wiązania C1q jest badaniem kosztownym, ale nieinwazyjnym, dostępnym i może być brana pod uwagę w praktyce klinicznej w opiece nad pacjentem po przeszczepieniu nerki. Stwierdzenie u biorcy nerki przeszczepionej anty-HLA DSA, a w szczególności tych wiążących C1q powinno skutkować zwiększeniem czujności lekarza transplantologa, dokładną analizą leczenia immunosupresyjnego czy też zorganizowaniem częstszych kontroli pacjenta. Badanie uzupełnia literaturę podejmującą temat zastosowania oznaczenia zdolności wiązania C1q przeciwciał anty-HLA DSA u biorców nerki przeszczepionej.
2. Pacjenci z zanikłymi preformowanymi anty-HLA DSA po przeszczepieniu nerki mają podobne wyniki odległe jak pacjenci bez nich. Stwierdzenie przetrwałych preformowanych anty-HLA DSA oraz pojawienie się anty-HLA DSA de novo po przeszczepieniu nerki są predyktorami gorszej czynności i niewydolności nerki przeszczepionej. Zaniknięcie preformowanych anty-HLA DSA jest związane z użyciem globuliny antytymocytarnej jako indukcji immunosupresji. Przetrwanie preformowanych anty-HLA DSA po transplantacji jest związane ze starszym wiekiem dawcy oraz z poprzednią transplantacją. Czynnikiem ryzyka rozwoju przeciwciał de novo po przeszczepieniu jest wcześniejsze przeszczepienie.

Kandydatów do przeszczepienia nerki, a zwłaszcza do retransplantacji należy poddać starannej ocenie ryzyka immunologicznego. Powyższe badania mogą być szczególnie przydatne w świetle rozwoju nowych protokołów odczulania przed przeszczepieniem.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska będąca cyklem zrecenzowanych publikacji napisana jest jasno, nie budzi zastrzeżeń pod względem redakcyjnym jak również merytorycznym.

Dyskusja została przeprowadzona w sposób wyczerpujący, świadczący o dobrej znajomości przez lekarza Michała Gniewkiewicza omawianej tematyki.

Uwzględnione piśmiennictwo obejmuje 57 pozycji w pierwszej pracy oraz 34 pozycje w drugiej pracy z uwzględnieniem najbardziej aktualnych publikacji.

Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz jest dowodem na posiadanie przez Doktoranta odpowiedniej wiedzy teoretycznej oraz umiejętności celem samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Uważna lektura rozprawy doktorskiej nasuwa komentarz i pytanie związane z kwalifikacją chorych do badania. W tabeli 1 podano, iż biopsja była wykonana w trybie protokolarnym u 56,5% wszystkich chorych, co jak rozumiem oznacza biopsję ze wskazań u pozostałych 43,5% biorców przeszczepu. Badanie dotyczyło zatem chorych ze stabilną funkcją jak i chorych, u których zaobserwowano pogorszenie funkcji narządu przeszczepionego. Interesująca wydaje się wobec powyższego analiza chorych z ABMR pod względem kwalifikacji do biopsji – czy byli to chorzy wykryci w biopsji protokolarnej czy też biopsji ze wskazań.

Zachęcam ponadto Doktoranta do kontynuowania obserwacji ze względu na bardzo istotne znaczenie kliniczne wyników odległych. Powyższy komentarz i pytanie nie umniejszają mojej wysokiej pozytywnej oceny pracy i należy je traktować jako propozycję do dyskusji.

Podsumowując uważam, że rozprawa doktorska lekarza 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).

Wniosuję do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Michała Gniewkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wyróżnienie pracy doktorskiej ze względu na ważny aspekt kliniczny co powinno przyczynić się do poprawy zrozumienia mechanizmów związanych z uszkodzeniem

narządu przeszczepionego, poprawy przeżycia nerki przeszczepionej ale również przeżycia chorego.

prof. dr hab. n. med. Mirosław Banasik