



Akceptuję
[Signature]

**I Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Białystok 2023,10,17

Ocena rozprawy doktorskiej

Lekarza Michała Gniewkiewicza

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

Od wielu już lat przeszczepienie nerki jest najskuteczniejszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Dzięki temu zabiegowi stan zdrowia oraz jakość życia chorych szybko ulega poprawie. Wprowadzeniu przede wszystkim lepszego leczenia immunosupresyjnego sprawiło że, transplantacja narządów unaczynionych stała się zabiegiem bezpiecznym, o dobrym rokowaniu powszechnie wykonywanym. Jednak przeszczepianie narządu nie jest metodą całkowicie skuteczną. Wyniki transplantacji nerek zależą do wielu czynników w których niezwykle ważną rolę odgrywają między innymi czynniki immunologiczne

Odrzucanie zależne od przeciwciał (ABMR) jest główną przyczyną dysfunkcji przeszczepionej nerki, a następnie jej utraty. Obecność u biorcy swoistych dla dawcy przeciwciał (DSA), zwłaszcza skierowanych przeciwko ludzkim antygenom leukocytarnym (HLA), jest udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju procesu odrzucania humoralnego oraz utraty przeszczepu.

Od dawna wiadomo iż dobór narządu jak najbardziej dobrane pod względem antygenów układu HLA i braku przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom dawcy jest kluczowy zarówno we wczesnym jak w odległym rokowaniu.

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w technikach oceny immunizacji biorców zarówno w zakresie czułości wykrywania aloprzeciwciał, jak i możliwości określania ich swoistości i wiązania z antygenami dawcy. Umożliwia to między innymi monitorowanie po przeszczepie przeciwciał anti-HLA o swoistości DSA. Swoiste dla dawcy przeciwciała (DSA), skierowane przeciwko ludzkim antygenom leukocytarnym (HLA) są udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju procesu odrzucania humoralnego oraz utraty przeszczepu.

Monitorowanie odpowiedzi immunologicznej jest obecnie jednym z ważniejszych aspektów opieki nad pacjentem po przeszczepieniu nerki.

Rozprawa doktorska lekarza Michała Gniewkiewicza dotyczy niezwykle ważnego problemu w transplantacji nerek, a mianowicie monitorowania odpowiedzi immunologicznej.

Celami pracy była:

- 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
- 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.

Są to cele jak najbardziej interesujące, bardzo praktyczne, nadal pomimo wielu badań prowadzonych przez wiele ośrodków nie do końca jasne i warte podjętych badań.

Otrzymana do recenzji rozprawa doktorska jest wynikiem projektu badawczego dotyczącego oceny przydatności monitorowania anti-HLA DSA u pacjentów po KTx, który został zrealizowany w ramach programu „Diamentowy Grant”. Praca doktorska stanowi cykl 2 prac opublikowanych w dobrych czasopismach z wysokim impact factor (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, 140 pkt MNiSW oraz 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>, IF 3.900 i 140 pkt MNiSW). Sumaryczny impact factor tych 2 prac wynosi 7,800 oraz 280 punktów MNiSW. W obu publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem.

Artykuły zostały omówione w rozprawie doktorskiej liczącej 58 stron łącznie z kopiami publikacji i oświadczeniami współautorów publikacji, składającej się z 10 rozdziałów. Układ pracy jest typowy dla tego typu rozprawy.

W wstępie doktorant omówił problem odrzucania zależnego od przeciwciał, swoistych dla dawcy przeciwciał -DSA zwłaszcza skierowanych przeciw ludzkim antygenom leukocytarnym -HLA oraz ich monitorowania. Następnie przedstawia cele prac. Największą część pracy zajmują kopie obu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Prace kończy podsumowanie oraz wnioski.

Badania przeprowadzono u 108 pacjentów, u których wykonano zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego. Od wszystkich pacjentów pobrano surowice w trakcie hospitalizacji wykonywanych celem biopsji przeszczepu w okresie 3 do 24 miesięcy po zabiegu przeszczepienia nerki. W surowicach analizowano obecność przeciwciał przeciwko anty-HLA DSA oraz w przypadku ich wykrycia, określono ich charakterystykę. W badaniu przyjęto złożony punkt końcowy: utrzymujący się spadek szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej powyżej 30% w odniesieniu do wartości w czasie wykonania biopsji lub niewydolność nerki przeszczepionej. Mediana czasu obserwacji pacjentów od momentu biopsji wynosiła 39 miesięcy.

Z analizy wyników i danych z prac stanowiących rozprawę doktorską doktorant wyciągnął wnioski, które były zgodne z założonymi celami.

Z prac doktoranta stanowiącej rozprawę doktorską wynika iż:

- 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.

- 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.
- 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.
- U kandydatów do przeszczepienia nerki, a zwłaszcza do retransplantacji należy starannie ocenić ryzyko immunologiczne.

Uzyskane wyniki przeprowadzonych przez doktoranta badań mają potencjalne bardzo praktyczne znaczenie. Podsuwają również pomysły do dalszych prac, zachęcam doktoranta do prowadzenia dalszych badań.

Piśmiennictwo wykorzystane w podsumowaniu cyklu prac to 43 pozycje z piśmiennictwa anglojęzycznego.

Podsumowanie recenzji

Przedstawiony do recenzji doktorat składająca się z 2 monotematycznych publikacji, ocenia wpływ krążących przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy na odległe wyniki przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego raz próbę określenia znaczenia ewolucji przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy (zanikłe preformowane, przetrwałe preformowane, de novo) dla odległych wyników przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego. Uzyskane wyniki przez doktoranta zasługują na podkreślenia, gdyż mają znaczenie praktyczne- kliniczne.

Recenzja w przypadku takiego doktoratu jest zdecydowanie ułatwiona ze względu na wcześniejsze recenzje publikacji przez recenzentów renomowanych czasopism, w których te prace były opublikowane. Zaprezentowane wyniki badań być może będą mogły się przyczynić się do poprawy jakości opieki medycznej nad pacjentami po transplantacji nerki. Dlatego uważam za jak najbardziej uzasadniony cel doktoratu, a wyniki za bardzo zachęcające do podjęcia dalszych badań. Należy podkreślić rzetelność pracy i jej wykonanie, umiejętność skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi oraz potencjalne aspekty praktyczne i kliniczne tej pracy.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi istotny przyczynek do naszej wiedzy o problemie monitorowania odpowiedzi immunologicznej u pacjentów po transplantacji nerki, który jest obecnie jednym z ważniejszych aspektów opieki nad pacjentem po przeszczepieniu nerki. Wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej ze względu na walory naukowe (opublikowane zostały w czasopiśmie z IF) jak również praktyczne w codziennej pracy z pacjentami.

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).

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Michała Gniewkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

7045694 Prof. dr hab. Jacek Malyszko
specjalista neurolog, hipertensjolog,
transplantolog kliniczny,
choroby wewnętrzne