



Akceptuje
Hoj

UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Dr hab. Dorota Kamińska

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Nataszy Olszowskiej-Zaremba

pt. : „Rola oceny swoistości przeciwciał anty-HLA w analizie ryzyka immunologicznego
u potencjalnych biorców alloprzeszczepu nerki”

Promotor: Dr hab. n. med. Radosław Zagożdżon

Promotor: Dr hab. n. med. Jolanta Gozdowska

Zakład Immunologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

Transplantacja nerki uważana jest za metodę optymalną leczenia nerkozastępczego z uwagi na to, że jako jedyna zapewnia powrót homeostazy oraz przynajmniej częściowe odwrócenie czynnościowych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. Przeżycie biorców przeszczepu nerki jest znacząco wyższe w porównaniu do porównywalnej grupy pacjentów pozostających w programie dializ. Na wyniki przeszczepienia, oprócz jakości narządu, znaczący wpływ mają różnice antygenowe między dawcą a biorcą i wywołana przez nie odpowiedź immunologiczna oraz zastosowane leczenie immunosupresyjne. Poszerzenie dostępnej wiedzy na temat mechanizmów odpowiedzi immunologicznej poprzez opracowanie



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

zaawansowanych metod diagnostycznych przyczyniła się do znaczącego obniżenia częstości występowania epizodów ostrego odrzucania u biorców. Znajomość stanu immunologicznego biorcy jest niezbędna do odpowiedniego dobrania leków immunosupresyjnych, co jest gwarantem powodzenia procedury transplantacyjnej oraz istotnie wpływa nie tylko jakość, ale i długość życia biorcy.

Badania Doktorantki skupiły się na analizie wpływu odpowiedzi humoralnej na losy alloprzeszczepu nerki. Wykrywanie i charakteryzowanie swoistości przeciwciał anti-HLA poprzez oznaczenie fazy stałej z wykorzystaniem mikrosfer opłaszczonych antygenami HLA (SAB) umożliwia wykonanie wirtualnej próby krzyżowej. Doktorantka podjęła badania nad znaczeniem obecności antiHLA przed i po przeszczepieniu nerki pobranej od dawcy żywego. Doktorantka podjęła się wyjaśnienia znaczenia zdolności wirtualnej próby krzyżowej do przewidywania wyników biologicznych prób krzyżowych oraz ustalenia znaczenia klinicznego niskich mian pre-transplantacyjnych przeciwciał antiHLA, specyficznych dla dawcy (DSA). Są to problemy wciąż dyskutowane przez naukowców w dziedzinie immunologii transplantacyjnej, bez ustalenia ostatecznej konkluzji.

Z powyższych powodów mogę stwierdzić, że podjęty przez Doktorantkę problem badawczy omawiający znaczenie oceny swoistości przeciwciał anti-HLA w analizie ryzyka immunologicznego u potencjalnych biorców alloprzeszczepu nerki jest trafny, zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i praktycznego. Przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Ocena rozprawy

Nadesłana do oceny praca doktorska składa się z 2 artykułów opublikowanych w renomowanych czasopismach międzynarodowych, o łącznym IF – 4,064.



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Poniżej – dla porządku formalnego – przedstawiam prace, które zostały ujęte w rozprawie doktorskiej.

- 1) Olszowska-Zaremba N, Zagożdżon R, Gozdowska J. Accuracy of virtual crossmatch (VXM) prediction of physical crossmatch (PXM) results of donor specific antibody (DSA) in routine pretransplant settings-a single-center experience. *Transpl Immunol.* 2022;72:101583. doi:10.1016/j.trim.2022.101583 – IF 2.032; 70 pkt. MNiSW
- 2) Olszowska-Zaremba N, Gozdowska J, Zagożdżon R. Clinical significance of low pre-transplant donor specific antibodies (DSA) in living donor kidney recipients with negative complement-dependent cytotoxicity crossmatches (CDCXM), and negative flow cytometry crossmatches (FLXM) - A single-center experience. *Transpl Immunol.* 2022;74:101672. doi:10.1016/j.trim.2022.101672– IF 2.032; 70 pkt. MNiSW

Wraz z kopiami prac przekazano bardzo obszerne, osiemdziesięciodwustronicowe omówienie prac, wprowadzające w problematykę realizowanych badań. Doktorantka przedstawiła w nim cel rozprawy, metodykę realizowanych badań oraz podsumowano uzyskane i opublikowane w poszczególnych pracach wyniki, z ukazaniem kluczowych wniosków. Opracowanie zostało starannie przygotowane pod względem edytorskim. Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę, że sformułowanie „poziom kreatyniny”, stanowiące kalkę z języka angielskiego, powinno być zastąpione wyrażeniem „stężenie kreatyniny w surowicy krwi”. Nieliczne błędy edytorskie pod postacią literówek nie obniżają wartości pracy. Zastosowane piśmiennictwo jest aktualne i dobrze dobrane.

Pierwsza publikacja włączona do cyklu prac miała na celu zbadanie zdolności pojedynczych DSA oznaczonych metodą SAB do prognozowania wyników próby krzyżowej. Doktorantka przeprowadziła ocenę korelacji pomiędzy wartością MFI dla pojedynczych DSA o swoistości HLA-A, lub -B lub -DR a wynikiem próby krzyżowej wykonanej metodą



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC-XM) oraz próby krzyżowej metodą cytometrii przepływowej (FLXM). Badania przeprowadzono dwukrotnie w ciągu 4 miesięcy w celu wykonania analizy kinetyki DSA.

Doktorantka wykazała, że zdolność pojedynczych DSA do prognozowania wyniku CDC-XM była mniejsza niż w przypadku FLXM. Przewidywanie wyniku FLXM odbywało się z dobrą dokładnością z niskim punktem odcięcia MFI około 6000. Natomiast prognozowanie wyniku CDC-XM odznaczało się niską dokładnością z punktem odcięcia około 10 000 MFI. Kwartalna aktualizacja wyników anty-HLA nie spowodowała istotnej poprawy prognostyki VXM w badanej grupie biorców.

Druga część projektu była poświęcona ocenie znaczenia klinicznego pre-transplantacyjnych DSA HLA-A, -B, -DR <5000MFI oraz wszystkich DSA swoistych dla HLA-DQ, -DP, -Cw, które nie były rutynowo typowane u potencjalnych dawców żywych w czasie trwania badania. Ponadto Doktorantka zbadała częstość występowania de novo DSA oraz pre-transplantacyjnych DSA wykazujących tendencję do utrzymywania się po przeszczepieniu.

W badanej grupie Doktorantka obserwowała obecność pre-transplantacyjnych DSA u 1/3 pacjentów, w znakomitej większości o swoistości HLA -DQ, -DP oraz -Cw, (z najwyższym MFI dla DSA DQ2). Obecność tych pre-transplantacyjnych DSA nie wpłynęła na czynność nerki u biorców, oraz na przeżycie przeszczepionych nerek. W okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał potwierdzonego biopsją, co przemawia za tym, że pacjenci posiadający niskie DSA nie są narażeni na częstsze występowanie epizodów ostrego odrzucania. Jednakże DSA-pozytywni biorcy mieli tendencję do częstszego występowania przeciwciał de novo DSA oraz złogów C4d w kapilarach około cewkowych).



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Nie mam uwag pod względem merytorycznym. Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska świadczy o szerokiej wiedzy Autorki w zakresie przedstawionej tematyki, zawiera oryginalną i nowatorską koncepcję naukowo-badawczą. Na szczególne wyróżnienie zasługuje szerokie omówienie problemów immunologicznych związanych z przeszczepieniem nerki. Ten niełatwy w odbiorze materiał, został przekazany w jasny i uporządkowany sposób, jednocześnie z zachowaniem detali omawianych problemów.

Przedstawiony cykl artykułów jest rzetelnym opracowaniem właściwie opracowanego materiału klinicznego z zastosowaniem adekwatnych narzędzi badawczych. Opublikowanie wyników badań w literaturze światowej daje możliwości korzystania z niej przez liczne grono naukowców, nie tylko z Polski. Sumaryczny współczynnik wpływu tych prac przekracza 4, co spełnia kryteria stawiane pracom doktorskim.

Uważam, że rozprawa doktorska mgr Nataszy Olszowskiej-Zaremby jest udaną próbą włączenia się w nurt badań dotyczących oceny ryzyka immunologicznego u potencjalnych biorców alloprzeszczepu nerki. Autorka wykazała się wymaganą umiejętnością samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych, samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz wykazała się dobrym przygotowaniem merytorycznym i szeroką wiedzą teoretyczną w prezentowanej dyscyplinie. Praca jest rzetelnym opracowaniem właściwie opracowanego materiału badawczego z zastosowaniem adekwatnych narzędzi badawczych.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Mam zaszczyt złożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Nataszy Olszowskiej-Zaremby do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na nowatorski



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

charakter pracy oraz opublikowanie części wyników w renomowanym czasopiśmie wnioskuje o wyróżnienie pracy.

Wrocław 20.03.2023

Dorota Kowalska