



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Dr hab. Dorota Kamińska, prof. UMW

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Izabeli Czerwińskiej
„Charakterystyka i znaczenie zakażenia *Torque teno virus*
u biorców przeszczepów narządów”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Perkowska-Ptasińska

Promotor pomocniczy: dr hab. n.med. Dominika Dęborska-Materkowska

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych

Rada Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przewlekła choroba nerek – dotykająca około 10% obywateli Polski – jest jednym z poważniejszych i wciąż niedocenianych problemów zdrowotnych. Schyłkowa niewydolność nerek prowadzi do znacznego skrócenia życia pacjentów, Leczenie nerkozastępcze hemodializą tylko częściowo wyrównuje zaburzenia metaboliczne związane z mocnicą. Metodą leczenia nerkozastępczego, która zapewnia chorym najdłuższe przeżycie jest przeszczepienie nerki. Wymaga ono jednak stosowania długotrwałej terapii immunosupresyjnej, co naraża biorców na powikłania wynikające ze stosowania tego rodzaju leczenia. Upośledzenie czynności układu odpornościowego prowadzi między innymi do wzrostu ryzyka infekcji oraz rozwoju nowotworów. Leki immunosupresyjne wywołują



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

również powikłania metaboliczne z cukrzycą, miażdżycą i powikłaniami sercowo-naczyniowymi na czele. Niedostateczna immunosupresja prowadzi do odrzucenia przeszczepionego narządu, natomiast nadmierna immunosupresja wywołuje wyżej wymienione działania uboczne. Dawkowanie leków immunosupresyjnych opiera się na przeliczeniu dawki na kg masy ciała biorcy oraz na pomiarach stężeń niektórych z nich w krwi biorcy. Do tej pory brak testów, które umożliwiłyby dopasowanie immunosupresji do potrzeb indywidualnego biorcy (tzw. *tailored immunosuppression*). Bardzo istotna jest odpowiednio wczesna identyfikacja pacjentów z grupy nadmiernej immunosupresji celem objęcia ich wczesną interwencją terapeutyczną. Na szczególną uwagę zasługują metody nieinwazyjne, o dobrym profilu bezpieczeństwa.

Badania Doktorantki skupiły się na ustaleniu metod oceniających optymalny stopień osłabienia funkcji układu odpornościowego, przy którym zahamowanie reakcji odrzuceniowej nie jest związane z istotnie zwiększonym ryzykiem infekcji. Zakażenie powszechnie występującym w populacji wirusem *Torque teno* (TTV) może być parametrem pomocnym w określaniu i monitorowaniu adekwatnego stopnia immunosupresji.

Z powyższych powodów mogę stwierdzić, że podjęty przez Doktorantkę problem badawczy jest trafny, zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i praktycznego. Przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Ocena rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter monografii i typowy układ. Układ pracy nie budzi moich zastrzeżeń. Praca obejmuje 83 strony wydruku zawierającego 12 tabel i 13 rycin. Spis dobrze dobranego i właściwie przytoczonego piśmiennictwa (161 pozycji) jest zamieszczony przy końcu pracy. Streszczenia w języku polskim i angielskim są umieszczone na początku pracy.



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

W obszernym Wstępie Autorka omówiła poszczególne rodzaje reakcji odrzuceniowej, wraz z metodami ich rozpoznawania oraz leczenia immunosupresyjnego. Następnie omówiła powikłania infekcyjne występujące u biorców przeszczepów narządowych. W końcowej części wstępu Autorka opisała problemy i wyzwania związane z indywidualizacją i optymalizacją leczenia immunosupresyjnego, podkreślając, że żadna z opisanych do tej pory metod nie definiuje zdolności układu immunologicznego biorcy do zwalczania infekcji. Tekst jest napisany jasno, z dużą starannością edytorską. Wstęp kończy rozdział poświęcony TTV, z uwzględnieniem jego wirulencji i chorobotwórczości. Uważam, że stosowne byłoby umieszczenie w tej części podrozdziału opisującego szczegółowo metody identyfikacji zakażenia TTV.

W oparciu o przesłanki przedstawione we Wstępie zostały prawidłowo sformułowane dwa cele główne, z których drugi jest rozbity na 5 celów szczegółowych.

Dla zrealizowania zaplanowanych celów rozprawy Doktorantka zakwalifikowała 135 biorców przeszczepów narządowych oraz 35 zdrowych ochotników. Kryteria włączenia i wyłączenia do badania są właściwie opisane. Autorka prawidłowo opisała grupę badaną. Liczebność grupy jest wystarczająca do realizacji postawionego celu rozprawy. Należy zwrócić jednak uwagę na znaczną różnicę wieku pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną (18 lat) co może mieć wpływ na wyniki uzyskane przez Doktorantkę.

Metody badawcze są przeprowadzone i opisane prawidłowo. Zwraca uwagę stosowanie przez Doktorantkę wymiennie strony biernej (wiremię oznaczono) oraz strony czynnej (oznaczenia wiremii wykonałam). Wskazana byłaby większa konsekwencja w tej sprawie.

Analiza statystyczna została prawidłowo przeprowadzona z użyciem właściwie dobranych testów.

W rozdziale Wyniki Doktorantka opisała w sposób uporządkowany uzyskane wyniki.



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Za najistotniejsze uważam następujące obserwacje, że wiremia TTV jest czynnikiem rokowniczym dla wystąpienia infekcji/stanu zapalnego w ciągu 6 miesięcy a także że jej nasilenie jest większe u biorców, u których doszło do rozwoju cytomegalii.

Rozdział Dyskusja zawiera rzeczową i samodzielną interpretację wyników, a Doktorantka skonfrontowała własne wyniki z rezultatami innych autorów, analizujących wpływ różnych czynników na poziom wirerii TTV.

W oparciu o przeprowadzone badania oraz dyskusję Doktorantka przedstawiła 6 wniosków, które w pełni odpowiadają celom postawionym na początku pracy i są zgodne z otrzymanymi wynikami. Brzmienie wniosków wymaga przeredagowania, ponieważ większość wniosków przedstawia w sposób syntetyczny uzyskane przez Doktorantkę wyniki. Wnioski powinny prezentować najważniejsze, uogólnione stwierdzenia wynikające z pracy a nie być powtórą prezentacją wyników.

Drobne uwagi krytyczne nie mają wpływu na ogólną ocenę pracy. Uważam, że rozprawa doktorska mgr Katarzyny Izabeli Czerwińskiej jest udaną próbą włączenia się w nurt badań dotyczących problematyki metod oceny stanu immunokompetencji biorców przeszczepów narządowych. Doktorantka wykazała się wymaganą umiejętnością samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych, samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz bardzo 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 przedstawiona mi do oceny praca doktorska świadczy o szerokiej wiedzy Autorki w zakresie przedstawionej tematyki, zawiera oryginalną koncepcję naukowo-badawczą. Rozprawa doktorska mgr Katarzyny Izabeli Czerwińskiej



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Mam zaszczyt złożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Katarzyny Izabeli Czerwińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na nowatorski charakter pracy wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Wrocław 15.09.2023

Dorota Kamińska

