

Szczecin 20.10.2021 r.

Dr hab. n. med. Marek Myślak prof.PUM
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Ordynator Oddział Nefrologii i Transplantacji Nerek
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin



Recenzja rozprawy doktorskiej magister Katarzyny Izabelli Czerwińskiej

na temat:

„Charakterystyka i znaczenie zakażenia *Torque teno virus* u biorców przeszczepów narządów.”

Przeszczepienie jest najskuteczniejszym sposobem leczenia schyłkowej choroby narządów takich jak nerki, wątroba, serce, płuca i trzustka . Sukces transplantacji jest w znacznym stopniu determinowany przez stosowanie skutecznej immunosupresji. Immunosupresja jest optymalna, kiedy gwarantuje minimalizację ryzyka odrzucania przeszczepu, a jednocześnie nie upośledza odporności w stopniu zagrażającym infekcjom oportunistycznym lub nowotworom. Uzyskanie tej równowagi jest trudne, gdyż brakuje czułych markerów siły immunosupresji. Doktorantka obrała za cel swojej rozprawy charakterystykę i znaczenie zakażenia *Torque teno virus* u biorców przeszczepów narządów. Podjęcie badań jest w pełni uzasadnione i opiera się na tezie, że poziom wirerii *TTV* odzwierciedla siłę stosowanej immunosupresji.

Praca ma typowy układ dla rozprawy doktorskiej, przedstawiona jest na 84 stronicach, zawiera 12 tabel i 13 rycin, a wykaz piśmiennictwa obejmuje 118 pozycji zestawionych w kolejności cytowania.

We wstępie obejmującym 7 podrozdziałów doktorantka przedstawiła historię transplantacji, mechanizmy odrzucania przeszczepów, leczenie immunosupresyjne i zasady jego optymalizacji, zakażenia typowe dla pacjentów po transplantacji oraz charakterystykę

biologiczną *Torque Teno virus* i dotychczasowe próby wykorzystania go jako markera immunokompetencji. Doktorantka wykazała bardzo dobrą znajomość immunologii transplantacyjnej. Poszczególne rozdziały mogłyby być doskonałym wstępem do podręcznika przygotowującego do egzaminów specjalizacyjnych z transplantologii klinicznej. Autorka omówiła szczegółowo po-transplantacyjne infekcje oportunistyczne i wyzwania związane z optymalizacją leczenia immunosupresyjnego.

Główne cele pracy, sprowadzały się do 1) określenia rozpowszechnienia i poziomu wirerii *TTV* wśród biorców przeszczepionych narządów i osób immunokompetentnych 2) określenia związków między poziomem wirerii *TTV*, a płcią i wiekiem, zarówno osób immunokompetentnych jak i biorców przeszczepu, czasem po transplantacji, rodzajami schematów immunosupresyjnych, występowaniem oportunistycznych zakażeń wirusowych (CMV, BKV i EBV) oraz występowaniem ostrego odrzucania przeszczepu i stanu zapalnego.

Materiał i metody: Badanie miało charakter prospektywny, obserwacyjny, bez randomizacji. Zostało przeprowadzone za zgodą Komisji Bioetycznej w Klinice Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w latach 2019-2020. Grupę badaną stanowiło 135 biorców przeszczepów narządowych, w większości nerki (70%) a grupę kontrolną było 53 zdrowych ochotników. Czas od transplantacji do oznaczenia wirerii *TTV* wynosił od 0 do 38 lat. Wiramię *TTV* oznaczano jednorazowo w próbkach krwi pełnej i osoczu w obu grupach pacjentów oraz dodatkowo wiramię CMV, BKV i EBV u biorców przeszczepu. Przy znaczącej wirerii *TTV* oznaczano także wirurię. Główną metodą pomiarową był real time PCR.

Metody statystyczne obejmowały standardowe statystyki opisowe i w zależności od charakteru rozkładu analizowanych zmiennych stosowano testy Shapiro-Wilka lub Wilcoxon. Na podstawie modeli wielowymiarowych oceniano istotność zmiennych oraz tzw. efekty wielkości. Poziom istotności dla wszystkich przeprowadzonych testów został przyjęty przy $p < 0,05$. Wszystkie obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu SAS/STAT v.15.2.

Wyniki zostały przedstawione na 12 stronicach i zilustrowane 13 rycinami oraz łatwo czytelnymi 12 tabelami.

W pierwszej części wyników autorka wykazała wyższy odsetek dodatnich wirerii oraz poziomów wirerii *TTV* u pacjentów po przeszczepieniu narządów niż w kontrolnej grupie osób immunokompetentnych. Wirermia *TTV* była niezależna od wieku badanych, niższa u immunokompetentnych kobiet i niezależna od płci w grupie biorców przeszczepu.

Czynnikiem najsilniej wpływającym na wirermię był czas jaki upłynął od transplantacji.

Wirermia narastała do trzeciego miesiąca po transplantacji, a następnie ulegała stopniowemu obniżaniu. Eskalacja immunosupresji sterydami z powodu odrzucania przeszczepu podwyższała wirermię, a leczenie cyklosporyną skutkowało niższą wirermią w porównaniu do leczenia takrolimusem. Wyższe poziomy *TTV* współistniały z oportunistycznym zakażeniem CMV czego nie obserwowano przy współistnieniu zakażenia EBV i BKV. Nie udało się określić zależności między wirermią *TTV* a wystąpieniem ostrego odrzucania ze względu na zbyt małą liczbę wystąpienia epizodów odrzucania w badanej grupie. Co ciekawe nie wykazano intuicyjnie prawdopodobnego istnienia zależności wirerii od zastosowanego leczenia indukcyjnego. Interesującym spostrzeżeniem było wykazanie prognostycznej roli wirerii *TTV* dla wystąpienia w okresie kolejnych 6 miesięcy stanu zapalnego.

Na uzyskane wyniki z pewnością wpływ miał model jaki doktorantka przyjęła w swojej pracy. Żeby określić prognostyczną wartość określania wirerii *TTV* jako markera optymalizacji immunosupresji, konieczne byłoby prospektywne monitorowanie wirerii u tych samych pacjentów z uwzględnieniem indywidualnego nasilenia immunosupresji i immunologicznego przebiegu zdarzeń po transplantacyjnych.

Analiza wyników pozwoliła doktorantce na sformułowanie **wniosków**, które wyczerpywały przyjęte cele pracy. Wg recenzenta do najistotniejszej obserwacji doktorantki należy wykazanie, że u osób po przeszczepieniu, wirermia *TTV* jest wyższa niż w grupie osób immunokompetentnych oraz że silniejsza dawka immunosupresji związana z leczeniem ostrego odrzucania nasila wirermię.

Dyskusja jest podsumowaniem zaobserwowanych wyników i przeprowadzona w oparciu o szeroko cytowane dane z piśmiennictwa. Doktorantka zauważając, że poziom wirerii narasta po transplantacji przez kolejne trzy miesiące, a więc w okresie najsilniejszej dawki immunosupresji, a potem słabnie, pośrednio potwierdziła tezę, że proliferacja wirusa zależna jest od poziomu immunokompetencji. Takie spostrzeżenie pozwala na sformułowanie ostrożnego postulatu wykorzystania wirerii *TTV* w monitorowaniu i optymalizowaniu siły immunosupresji po transplantacji. Dobór cytowań z piśmiennictwa jest trafny, uzasadniony i pozwolił na krytyczną analizę własnych wyników autorki.

Ograniczeniem w określeniu znaczenia zakażenia *Torque teno* wirusem dla optymalizacji siły immunosupresji u indywidualnego pacjenta po transplantacji, był przesiewowy, populacyjny charakter badania, uwzględniający tylko jednorazowy pomiar wiremii. Prospektywne monitorowanie wiremii w różnych scenariuszach klinicznych u większej grupy biorców narządów, pozwoli w przyszłych badaniach (do czego zachęca recenzent) na pełniejszą ocenę przydatności pomiarów wiremii *TTV* w ustalaniu optymalnej immunosupresji transplantacyjnej.

Przedstawiona do oceny praca doktorska jest interesującą analizą znaczenia zakażenia *Torque teno* wirusem w populacji polskich pacjentów po transplantacji. Porównanie wiremii pomiędzy immunokompetentnymi osobami i poddanymi immunosupresji pacjentami, pozwoliło doktorantce na potwierdzenie potencjału oznaczeń *TTV* dla oceny siły immunosupresji i ewentualnego wykorzystania tego oportunistycznego wirusa w optymalizacji leczenia immunosupresyjnego.

Wykazane drobne niedostatki wynikające głównie z przesiewowego charakteru obserwacji ograniczającego ocenę znaczenia badania wiremii *TTV* dla spersonalizowanego monitorowania pacjentów, nie umniejszają wartości pracy, lecz mają być wskazówką, aby przy planowaniu dalszych badań uwzględnić ten aspekt.

Rozprawa doktorska magister Katarzyny Izabelli Czerwińskiej spełnia warunki określone w art.13 ust.1 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (DZ.U. Nr 65, poz.595, z późn.zm.)

Wnioskuje o dopuszczenie magister Katarzyny Izabelli Czerwińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego przed Radą Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.