

Jacek Ziaja

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,

Naczyniowej i Transplantacyjnej

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

w Katowicach

Katowice, 13.02.2023

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarki Karoli Warzyszyńskiej pod tytułem: „Wpływ polimorfizmów genetycznych biorcy i dawcy na czynność nerki przeszczepionej od dawcy zmarłego”, której promotorem jest prof. dr hab. med. Maciej Kosieradzki, i która powstała w kierowanej przez niego Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Charakterystyka formalna rozprawy

Do oceny otrzymałem tekst rozprawy w formacie PDF liczący 101 stron, przygotowany w sposób przyjęty dla prac doktorskich opartych na cyklu publikacji w recenzowanych czasopismach medycznych.

Rozpoczyna się on informacją o finansowaniu pracy przez mini-grant studencki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i o zgodzie komisji bioetycznej na przeprowadzenie badań wydanej przez tę uczelnię oraz wykazem publikacji stanowiących pracę doktorską. Kolejno w pracy umieszczono wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenia w języku polskim i w języku angielskim.

Zasadnicze rozdziały rozprawy obejmują wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, kopie trzech prac w języku angielskim z wynikami badań stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej (w tym materiały dodatkowe), podsumowanie uzyskanych wyników wraz z komentarzem, wnioski, bibliografię, kopię opinii komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów o ich procentowym wkładzie w powstanie poszczególnych publikacji.

Manuskrypt w formacie PDF przygotowany został bardzo starannie, z zachowaniem jednolitości formy graficznej i liternictwa, co świadczy o przemyślanym sposobie prezentacji wyników wykonanych badań.

Charakterystyka merytoryczna

Przewlekła choroba nerek (CKD) jest jedną z częściej występujących chorób przewlekłych, która u znacznego odsetka chorych doprowadza po latach do utraty ich czynności filtracyjnej. Chorzy, u których choroba doprowadziła do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) najczęściej włączani są do programu leczenia hemodializami lub dializami otrzewnowymi. Leczenie tymi metodami w dłuższym okresie nie jest postępowaniem optymalnym. W przypadku chorych dializowanych dochodzi do rozwoju szeregu patologii, szczególnie w zakresie układu krążenia, które z jednej strony znacząco obniżają jakość życia chorych, a z drugiej są przyczyną wyższej śmiertelności.

Leczeniem z wyboru chorych z ESRD jest przeszczepienie nerki (KTx) pobranej od dawcy żywego lub ze zwłok. Zabieg ten najlepiej jest wykonać przed włączeniem leczenia dializami, a jeśli to niemożliwe, w okresie jak najkrótszym po jego rozpoczęciu. Funkcja filtracyjna i metaboliczna, jaką pełni nerka przeszczepiona, doprowadza do zahamowania postępu chorób towarzyszących CKD, sprawia, że ich leczenie jest łatwiejsze, zmniejsza śmiertelność w tej grupie chorych i pozwala na normalne funkcjonowanie biorcy w życiu społecznym.

Nie bez znaczenia są również koszty leczenia. W szeregu analiz wykazano, że leczenie dializami (w tym leczenie chorób współistniejących) jest bardzo drogie. Przeszczepienie nerki jest metodą pozwalającą znacznie zredukować koszty leczenia, szczególnie w obserwacji odległej, i tym samym odciążyć budżet systemu opieki zdrowotnej.

Należy jednak pamiętać, że KTx nie stanowi rozwiązania wszystkich problemów chorego z ESRD. Pomimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w zakresie procedur przeszczepiania nerek i opieki nad chorymi po ich przeszczepieniu, u znacznego odsetka biorców dochodzi do utraty przeszczepionego narządu. Problem ten jest o tyle istotny, że wobec rosnącej liczby chorych oczekujących na przeszczepienie w chwili obecnej pobierane są narządy od coraz starszych dawców, nierzadko obciążonych chorobami współistniejącymi, w przypadku których wyniki przeszczepiania są gorsze.

Z tej przyczyny poznanie procesów wiodących do utraty czynności nerki przeszczepionej stanowi obecnie jedno z najważniejszych wyzwań transplantologii. Ich pełne wyjaśnienie pozwoliłoby na wprowadzenie nowych schematów leczenia lub modyfikację już istniejących, i w konsekwencji zredukowałoby liczbę chorych po przeszczepieniu nerki, którzy wymagaliby ponownego włączenia do programu leczenia dializami lub wykonania kolejnego przeszczepienia nerki.

Wobec powyższych faktów badania lekarki Karoli Warzyszyńskiej dotyczące polimorfizmu genów odpowiedzialnych za syntezę enzymów biorących udział w metabolizmie leków immunosupresyjnych, odgrywających kluczową rolę w leczeniu chorych po KTx są niezwykle istotne zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i klinicznego.

Wstęp swojej pracy doktorantka rozpoczęła od analizy czynników wpływających na długość przeżycia nerki przeszczepionej. Do przyczyn jej utraty we wczesnym okresie po przeszczepieniu zaliczyła przede wszystkim wystąpienie powikłań chirurgicznych, a w okresie późniejszym - przewlekłe odrzucanie narządu i nawrót choroby podstawowej.

Jako czynniki mające wpływ na przeżycie nerki przeszczepionej zależne od dawcy doktorantka uznała fakt pobrania narządu od dawcy zmarłego, o rozszerzonych kryteriach i w starszym wieku. Zależnymi od biorcy czynnikami utraty nerki przeszczepionej były według niej starszy wiek, podwyższony wskaźnik masy ciała, podwyższone miano przeciwciał reagujących z panelem limfocytów, wcześniejsze przeszczepienia nerek, leczenie dializami przed przeszczepieniem, przynależność rasowa oraz choroby, które doprowadziły do wystąpienia niewydolności nerek. Do czynników ryzyka utraty nerki przeszczepionej doktorantka zaliczyła również parametry zależne od procedury przeszczepienia, takie jak sposób i czas przechowywania narządu, wystąpienie powikłań chirurgicznych, w tym naczyniowych i moczowych, oraz współwystępowania zakażeń: bakteryjnych i wirusowych. Kolejno przedstawiła ona wpływ opóźnionej czynności przeszczepionej nerki, wystąpienia ostrego odrzucania oraz białkomoczu na utratę przeszczepionego narządu.

W drugiej części wstępu doktorantka opisała zagadnienia związane ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu, ze szczególnym uwzględnieniem preparatu takrolimus. Przedstawiła ona molekularne zasady działania takrolimusu z uwzględnieniem jego wpływu na ekspresję szeregu czynników regulatorowych i transkrypcyjnych, które doprowadzają do immunosupresji, a następnie przedstawiła metabolizm preparatu, ze szczególnym uwzględnieniem cytochromów CYP3A4 i CYP3A5. Zauważając wąskie okno terapeutyczne takrolimusu opisała konsekwencje przedawkowania leku i sposoby jego monitorowania we krwi tak, aby jego stężenie znajdowało się w zakresie zalecanym przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne.

W kolejnej części wstępu, w oparciu o dane literaturowe, doktorantka przedstawia kwestie związane z polimorfizmem genów odpowiedzialnych za syntezę enzymu CYP3A5, a w szczególności mutacji CYP3A5*3 i jej konsekwencji dla metabolizmu takrolimusu. W tej części rozdziału doktorantka wyjaśniła konieczność zwiększenia dawki takrolimusu u biorców nerki z ekspresją CYP3A5, mając jednak na uwadze wspomniane wcześniej ryzyko związane z przedawkowaniem leku. Następnie doktorantka przeanalizowała kwestie związane z wewnątrznerkowym metabolizmem takrolimusu zależnym od CYP3A5 i zauważa ryzyko nefrotoksyczności u biorców nerek, którzy otrzymali narząd od dawców z mutacją CYP3A5*3/*3.

Ostatnia część wstępu, w której doktorantka uzasadnia połączenie opublikowanych przez siebie wyników badań w jeden cykl mający stanowić podstawę jej rozprawy doktorskiej, pełni rolę założeń jej pracy (których nie ujęła w następnym rozdziale). Doktorantka podkreśla w nim brak badań

dotyczących konsekwencji ekspresji CYP3A5 u dawcy przeszczepu nerki i lokalnego metabolizmu takrolimusu w przeszczepionym narządzie.

W opinii recenzenta wstęp pracy doskonale przybliżył i systematyzuje aktualny stan wiedzy na temat zagadnień niezbędnych do zrozumienia celów, jakie wyznaczyła w swojej pracy doktorantka.

Cele pracy określone zostały jasno i precyzyjnie. Doktorantka postanowiła ocenić wpływ polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w genie CYP3A5 u zmarłego dawcy nerki na czynność nerki po przeszczepieniu oraz na ekspozycję biorcy na takrolimus.

W drugim i trzecim szczegółowym celu badania uwzględniła ona również polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie CYP3A5 u biorcy. Celami szczegółowymi pracy była ocena wpływu polimorfizmu pojedynczego nukleotydu CYP3A5 na:

1. Wyniki przeszczepienia, w tym na utratę funkcji nerki w ciągu 5 lat po przeszczepieniu, wystąpienie epizodów ostrego odrzucania, opóźnionej funkcji przeszczepu oraz na czynności nerki w ciągu 4 lat po przeszczepieniu;
2. Wyniki przeszczepienia, w tym na utratę funkcji przeszczepu w ciągu 5 lat po przeszczepieniu, wystąpienie epizodów ostrego odrzucania, proteinurii w ciągu 3 lat po przeszczepieniu, opóźnionej funkcji przeszczepu oraz na czynności nerki w ciągu 3 lat po przeszczepieniu;
3. 3-letnią ekspozycję na takrolimus.

Opisane w **materiale i metodzie** badania miały charakter retrospektywny. Doktorantka włączyła do nich biorców nerek od dawców zmarłych, poddanych przeszczepieniu w latach 2010-2017 i leczonych w poradni transplantacyjnej Szpitala Dzieciątka Jezus w Warszawie w latach 2018-2019. Do kolejnych badań zakwalifikowała odpowiednio 207 (badanie 1.), 95 (badanie 2.) i 90 biorców (badanie 3.).

W opisie metody doktorantka przedstawiła sposób leczenia immunosupresyjnego badanych chorych z uwzględnieniem leczenia indukcyjnego, zasady i metodę oznaczania stężenia takrolimusu w ich krwi oraz metodę wykonania badań genetycznych.

Aby odpowiedzieć na cele pracy wyodrębniła ona grupy badane obejmujące dawców i biorców, którzy wykazywali ekspresję CYP3A5, oraz grupy kontrolne – dawców i biorców z genotypem CYP3A5*3/*3.

W dalszej części opisu metody badania przedstawiła ona precyzyjnie punkty końcowe każdej z przeprowadzonych analiz.

W badaniu 1. doktorantka podzieliła chorych jedynie ze względu na genotyp dawcy. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy wyznaczyła utratę przeszczepu (konieczność leczenia dializami

lub wykonania ponownego przeszczepienia) w ciągu 5-letniej obserwacji. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: wystąpienie epizodu ostrego odrzucania (potwierdzonego biopsją) w ciągu pierwszego roku po transplantacji i opóźnionej funkcji przeszczepu w pierwszym tygodniu po przeszczepieniu oraz czynność nerki przeszczepionej w obserwacji 4-letniej.

W badaniu nr 2. doktorantka analizowała równolegle wpływ genotypu dawców i biorców w grupach wyodrębnionych na podstawie ekspresji CYP3A5. Pierwszorzędowym punktem końcowym była utrata czynności nerki w ciągu 5 lat po jej przeszczepieniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: epizod ostrego odrzucania w ciągu pierwszego roku, opóźnioną funkcję przeszczepu, czynność nerki w ciągu 3 lat po jej przeszczepieniu oraz wystąpienie proteinurii w ciągu 3 lat obserwacji.

W badaniu 3. doktorantka porównała ekspozycję na takrolimus w ciągu 3-letniej obserwacji w zależności od ekspresji genu CYP3A5 u dawców oraz biorców nerki. Dla każdego pacjenta wyliczyła pole pod krzywą (AUC) odzwierciedlające ekspozycję na takrolimus, które następnie porównywała w podgrupach z podziałem według genotypu dawców oraz genotypu biorców. Wyodrębniła również grupę, w której u przynajmniej jednego z pary dawca-biorca dochodziło do ekspresji genu, a następnie porównano ją z grupą biorców, w której zarówno biorca, jak i dawca przeszczepionej nerki byli nosicielami nieaktywnej mutacji CYP3A5*3 w obu allelach.

Na zakończenie tej części pracy doktorantka przypomniała akty prawne obowiązujące w przypadku badań dotyczących przeszczepiania narządów oraz zamieściła krótką informację o analizie statystycznej jednocześnie zaznaczając, że szczegółowe informacje dotyczące metod statystycznych zastosowanych w przeprowadzonych badaniach znajdują się w załączonych kopiach prac.

Należy pamiętać, że materiał i metodyka prac została również precyzyjnie opisana w każdej z trzech opublikowanych przez doktorantkę prac. Zebrane w manuskrypcie informacje stanowiły zatem jedynie syntezę informacji niezbędnych do zrozumienia całego przedstawionego badania.

Wyniki przeprowadzonych badań doktorantka przedstawiła na dwa sposoby: pod postacią załączenia kopii opublikowanych prac wraz z materiałami uzupełniającymi oraz w podsumowaniu. Jeśli chodzi o analizę genetyczną wśród analizowanych chorych doktorantka wykazała jedynie obecność genotypów CYP3A5*1/*3 oraz CYP3A5*3/*3, natomiast nie wykryła żadnej homozygoty CYP3A5*1/*1.

W analizie mającej na celu określenie zależności pomiędzy genotypem CYP3A5, a przeżyciem nerki przeszczepionej w grupie nerek z allelem CYP3A5*1 doktorantka wykazała, że odsetek biorców, którzy utracili czynność nerki, wynosił 25% w porównaniu z 3.3% utratą nerek z genotypem CYP3A5*3/*3. W analizie metodą Coxa wykazała ona, że ekspresja CYP3A5 w nerce przeszczepionej wiązała się z niemal 7-krotnie większym ryzykiem utraty jej czynności.

U 58.3% biorców, którzy utracili przeszczep, doktorantka stwierdziła przynajmniej jeden epizod ostrego odrzucania. Wśród pozostałych chorych epizody ostrego odrzucania wystąpiły jedynie u 11,3% biorców. W obserwacji doktorantki czynnikiem związanym z utratą przeszczepu była również wyższa punktacja KDRI, natomiast starszy wiek biorcy oraz przeszczepienie pierwszorazowe wiązały się z mniejszym ryzykiem przedwczesnej utraty nerki.

W drugim badaniu doktorantka dowiodła, że status ekspresji CYP3A5 w nerce przeszczepionej był istotnym czynnikiem rokowniczym przedwczesnej utraty przeszczepu w modelu skorygowanym względem KDRI.

W badaniu wpływu genotypu CYP3A5 na wyniki transplantacji doktorantka wykazała, że u biorców nerek od nosicieli allelu typu dzikiego częściej występowały epizody ostrego odrzucania (33.3%) w porównaniu do chorych, którzy otrzymali nerkę z genotypem CYP3A5*3/*3 (11.5%). Poza genotypem CYP3A5, wystąpienie ostrego odrzucania powiązane było również z opóźnionym podjęciem czynności przez nerkę przeszczepioną, natomiast przechowywane nerek sposobem ciągłej perfuzji w hipotermii prostej było czynnikiem protekcyjnym.

W badaniu tym doktorantka wykazała również, że ekspresja CYP3A5 w nerce przeszczepionej zwiększała ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania w okresie od 2-go do 12-go miesiąca po przeszczepieniu, przy czym zależność ta nie była widoczna w ciągu pierwszego miesiąca. Ekspresja CYP3A5 u dawcy nerki zwiększała ponadto ryzyko proteinurii w pierwszym roku oraz w 2 i 3 roku po przeszczepieniu.

W swoich badaniach doktorantka nie zaobserwowała wpływu genotypu biorcy na przeżycie nerki przeszczepionej. W żadnym z przeprowadzonych badań nie stwierdziła również wpływu genotypu zarówno dawcy jak i biorcy na wystąpienie opóźnionej czynności nerki przeszczepionej oraz jej czynności wyrażonej współczynnikiem filtracji kłębkowej.

Oceniając wpływ genotypu CYP3A5 na ekspozycję na takrolimus, doktorantka wykazała, że w grupie biorców, którzy otrzymali nerkę od nosiciela allelu typu dzikiego CYP3A5*1, skumulowana ekspozycja na takrolimus była istotnie niższa niż w przypadku dawców z genotypem CYP3A5*3/*3. Podobną zależność zaobserwowała, gdy oceniano ekspresję genu CYP3A5 u biorcy w porównaniu z nosicielami jego mutacji.

Skumulowana ekspozycja na takrolimus wyrażona jako AUC była znacząco niższa w grupie, w której przynajmniej jeden z pary dawca-biorca był nosicielem CYP3A5*1, niż w grupie z genotypem CYP3A5*3/*3 zarówno u biorcy, jak i dawcy nerki przeszczepionej.

Prezentację wyników zakończyła doktorantka krótkim komentarzem, który do pewnego stopnia pełni rolę omówienia wyników lub dyskusji.

W jego pierwszej części odniosła wyniki swoich badań do prac innych autorów w zakresie przeżycia nerek po przeszczepieniu oraz przyczyn ich utraty. Porównała z danymi literaturowymi zidentyfikowane przez siebie czynniki ryzyka utraty nerki przeszczepionej, takie jak wystąpienie epizodu ostrego odrzucania, wysoka punktacja w skali KDR, starszy wiek biorcy, wystąpienie opóźnionej czynności nerki przeszczepionej i sposób przechowywania przeszczepu. Odniosła również do wyników wcześniejszych analiz obserwowany brak wpływu genotypu biorcy na żaden z wyznaczonych punktów końcowych.

W drugiej części rozdziału doktorantka skomentowała obserwowaną przez siebie zależność pomiędzy ekspresją CYP3A5, w tym w obrębie nerki przeszczepionej, a ogólnoustrojowym stężeniem leku, nefrotoksycznością inhibitorów kalcyneuryny, czynnością przeszczepu nerki i długoterminowymi wynikami przeszczepienia.

Zamykając tę część pracy zwróciła ona uwagę na rosnącą liczbę publikacji sugerujących na potrzebę zoptymalizowania skuteczności terapii opartej na takrolimucie, w tym wprowadzeniu genotypowania jako dodatku do monitorowania stężenia tego leku we krwi. Mając na uwadze praktyczne zastosowanie swoich badań zaproponowała zarys protokołu, w którym początkowe dawki takrolimusu uzależnione byłyby od wyniku badania farmakogenetycznego zarówno biorcy jak i dawcy nerki.

Wnioski z przeprowadzonych badań odpowiadają na cele, jakie wyznaczyła doktorantka na początku badania w zakresie ekspresji CYP3A5 u dawcy nerki. Konkluduje ona, że biorcy, którzy otrzymali nerki od nosicieli allelu CYP3A5*1 częściej doświadczali utraty czynności przeszczepu w ciągu pierwszych 5 lat po przeszczepieniu, a ekspresja CYP3A5 u dawcy była czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodów ostrego odrzucania w ciągu pierwszego roku oraz białkomoczu w 3-letniej obserwacji po przeszczepieniu. Ponadto uzupełnia, że nie zaobserwowała wpływu genotypu CYP3A5 na występowanie opóźnionej czynności przeszczepu ani na czynność nerki przeszczepionej.

Wniosek trzeci pracy, dotyczący wpływu wystąpienia opóźnionej czynności przeszczepu oraz ostrego odrzucania na utratę czynności przeszczepu, choć wynika z przeprowadzonych analiz, nie stanowił celu pracy doktorskiej.

Natomiast stwierdzenie, że wewnątrznerkowe przemiany takrolimusu mogą wpływać na ogólnoustrojowe stężenie leku, ma charakter spekulatywny i nie stanowi wniosku z przeprowadzonych badań, co zresztą zauważa sama doktorantka pisząc, że aby wyjaśnić swoje obserwacje, potrzebny jest nowy wgląd w mechanizmy leżące u podstaw lokalnego metabolizmu leku.

We wnioskach nie uwzględniono odpowiedzi na cele, jakie pozostawiono w zakresie wpływu polimorfizmu CYP3A5 u biorcy na analizowane parametry. Wynika to najpewniej z faktu, że w przeprowadzonych analizach nie stwierdzono zależności pomiędzy ekspresją CYP3A5 u biorcy a analizowanymi parametrami, i wniosków takich nie wyciągnięto również w publikacjach, które stanowiły podstawę pracy doktorskiej. W opinii recenzenta obserwacje te, choć mniej nowatorskie, stanowią ważny wynik przeprowadzonych badań i powinny być ujęte we wnioskach pracy doktorskiej.

Wobec faktu, że wyniki badań zaprezentowanych w pracy doktorskiej zostały już opublikowane oraz mając na uwadze dużą wiedzę doktorantki w zakresie omawianych zagadnień, jak również ogromne doświadczenie zespołu, w którym pracuje, sugerowałbym przygotowanie obszernej pracy pogłądowej, która przybliżyłaby czytelnikowi całokształt zagadnień dotyczących wpływu polimorfizmów genetycznych biorcy i dawcy na czynność nerki przeszczepionej od dawcy zmarłego.

Piśmiennictwo rozprawy doktorskiej stanowi 89 aktualnych pozycji literaturowych, z których prawie wszystkie zostały opublikowane w XXI wieku, a ponad połowa w ciągu ostatnich 10 lat. Niestety doktorantka prawie całkowicie pominęła prace autorów polskich, co jedynie częściowo można tłumaczyć brakiem prowadzenia badań w omawianym zakresie przez polskich badaczy.

Podsumowanie

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarki Karoli Warzyszyńskiej 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.)”.

Rozprawa dowodzi dużej wiedzy doktoranta na temat omawianych zagadnień opartej na wnikliwym przeanalizowaniu dostępnego piśmiennictwa. Lekarka Karola Warzyszyńska wykazała się umiejętnością zaplanowania i realizacji pracy badawczej oraz analizy uzyskanych wyników, zaś oceniana rozprawa stanowi samodzielny, oryginalny i wartościowy dorobek naukowy.

Nowatorstwo pracy lekarki Karoli Warzyszyńskiej polega na wykonaniu opisanych wcześniej badań genetycznych nie tylko u biorcy nerki, ale przede wszystkim dawcy narządu.

Takie postępowanie, poza walorami poznawczymi, niesie za sobą również implikacje kliniczne pod postacią możliwości wdrożenia spersonalizowanej terapii immunosupresyjnej opartej na badaniu genetycznym dawców nerek i w konsekwencji poprawy przeżywalności przeszczepionych narządów. W opinii recenzenta właśnie ten aspekt badań stanowi podstawę do wyróżnienia pracy doktorskiej, o co niniejszym wnioskuję.

Chciałbym podkreślić, że nieliczne, wynikające z obowiązku uwagi recenzenta odnoszą się jedynie do wybranych aspektów redakcyjnych rozprawy doktorskiej i w żaden sposób nie podważają merytorycznych podstaw pracy, a dokładnie 3 analiz opublikowanych w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym.

Wobec powyższego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarki Karoli Warzyszyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Naczyniowej i Transplantacyjnej
40-027 Katowice, ul. Francuska 20-24
tel. 32 255 50 52

Jacek Ziąja

DR HAB. MED. JACEK ZIĄJA
SPECJALISTA CHIRURG
2715866