



Akcept  
HJ -

**Pomorski Uniwersytet Medyczny**  
**Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych**

Al. Powstańców Wielkopolskich 72,  
70-111 Szczecin

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański

e-mail: [domanle@pum.edu.pl](mailto:domanle@pum.edu.pl)  
Tel./fax (91)466-11-96

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karoli Warzyszyńskiej:

**„Wpływ polimorfizmów genetycznych biorcy i dawcy na czynność nerki przeszczepionej od dawcy zmarłego”**

Od czasów pierwszego udanego przeszczepienia nerki przez Josepha Murraya, notabene noblisty w dziedzinie fizjologii, minęło ponad 68 lat. Poznawanie i doskonalenie wiedzy transplantologicznej przez ponad pół wieku sprawiło, że obecnie przeszczepianie nerek stało się nie tylko jedną z metod leczenia nerkozastępczego, ale zdecydowanie przewyższa inne sposoby leczenia chorych ze skrajną niewydolnością nerek. Jest ona nie tylko „konkurencyjna” wobec innych form leczenia ale znacznie poprawia jakość i przedłuża życie pacjenta. Jednak i z tą metodą wiążą się obciążenia jak konieczność przyjmowania leków immunosupresyjnych, określony styl życia oraz możliwość powikłań wczesnych i późnych.

Główną zasadą transplantologii klinicznej jest utrzymanie równowagi pomiędzy skuteczną prewencją odrzucania a nadmierną immunosupresją manifestującą się nowotworami i infekcjami oportunistycznymi. Dzięki znajomości immunologii odrzucania udało się skonstruować efektywne schematy lecznicze cechujące się kombinacją kilku preparatów o różnym mechanizmie działania, dających efekt synergistyczny.

W aktualnie stosowanej terapii immunosupresyjnej szczególnie ważny jest okres indukcji, czyli pierwsze 6 miesięcy po przeszczepieniu, kiedy ryzyko odrzucania jest wysokie. W kolejnych latach postępuje adaptacja narządu przeszczepionego, co określa się mianem fazy utrzymania, dzielonej na okres wczesny (do 5 lat po transplantacji) i późny. Ostatni okres to czas, w którym można zredukować dawkę glikokortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny, a niektóre ośrodki modyfikują leczenie, przechodząc z terapii trójlekowej na terapię dwu- lub jednolekową. Głównym problemem związanym ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI): cyklosporyny (CsA) i takrolimusa (TAC) jest ich duża zmienność farmakokinetyczna i farmakodynamiczna, dlatego dawkowanie leku ustala się na podstawie monitorowania jego stężenia we krwi. Obecnie takrolimus (TAC) jest najczęściej stosowanym lekiem

LESZEK DOMANSKI

1



**Pomorski Uniwersytet Medyczny**  
**Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych**

*Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański*  
Al. Powstańców Wielkopolskich 72,  
70-111 Szczecin

*e-mail: domanle@pum.edu.pl*  
*Tel./fax (91)466-11-96*

immunosupresyjnym po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Wieloośrodkowe badania oraz wieloletnie doświadczenia ze stosowaniem TAC pozwoliły na rekomendowanie zakresów stężeń w poszczególnych okresach po przeszczepieniu. Jednak różni pacjenci w celu osiągnięcia tych samych stężeń wymagają różnych dawek leku, a co więcej — nawet utrzymanie odpowiednich stężeń nie gwarantuje braku wystąpienia działań niepożądanych ani dobrej czynności przeszczepionego narządu. Z tego względu poszukuje się metod oceny indywidualnej reakcji chorego na lek, na podstawie których można dobrać optymalną, a jednocześnie minimalną dawkę leku zapewniającą adekwatną ekspozycję przy braku działań niepożądanych. Sam metabolizm leku zależy od indywidualnych czynników klinicznych, jak i genetycznych. Zarówno CsA, jak i TAC są lekami wysoce lipofilnymi, słabo rozpuszczalnymi w wodzie, co determinuje ich małą przyswajalność i dużą zmienność biodostępności. Biodostępność warunkowana jest głównie efektem pierwszego przejścia, kontrolowanym przede wszystkim przez izoenzymy cytochromu P450: CYP3A4 i CYP3A5 oraz białko transportowe — glikoproteinę P, które wykazują swoją ekspresję zarówno w jelicie, jak i w wątrobie.

Gen CYP3A5 jest wysoce polimorficzny a nosiciele allelu CYP3A5\*1 (45–73% Afroamerykanów, 5–15% osób rasy kaukaskiej; 15–35% Azjatów i ok. 25% osób pochodzenia latynoskiego) cechują się dużo większą aktywnością tego enzymu, szybszym metabolizmem i koniecznością zastosowania dużo większej dawki leku niż nosiciele allelu CYP3A5\*3. Jako że większość leków została opracowana i zwalidowana na grupie pacjentów słabo metabolizujących, uważa się, że osoby z genotypem CYP3A5\*3 nie wymagają zmiany dawkowania.

Niezmiernie cieszy fakt, że Doktorantka w swojej dysertacji, na którą składa się cykl 3 publikacji, podejmuje ten ważny temat i dokonuje kompleksowej oceny wpływu zmienności genetycznej CYP3A5 u dawcy oraz biorcy narządu na czynność nerki przeszczepionej oraz ekspozycję na takrolimus.



**Pomorski Uniwersytet Medyczny**  
**Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych**

*Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański*

*Al. Powstańców Wielkopolskich 72,  
70-111 Szczecin*

*e-mail: domanle@pum.edu.pl  
Tel./fax (91)466-11-96*

W skład cyklu włączono następujące publikacje:

1. Warzyszyńska K, Zawistowski M, Karpeta E, Jałbrzykowska A, Kosieradzki M. **CYP3A5 Expressor Genotype of the Transplanted Kidney Increases the Risk of Preterm Graft Loss and Acute Rejection.** *Nephron*. DOI: 10.1159/000528109
2. Warzyszyńska K, Zawistowski M, Karpeta E, Jałbrzykowska A, Kosieradzki M. **Donor CYP3A5 Expression Decreases Renal Transplantation Outcomes in White Renal Transplant Recipients.** *Annals of Transplantation*. DOI: 10.12659/AOT.936276
3. Warzyszyńska K, Zawistowski M, Karpeta E, Jałbrzykowska A, Kosieradzki M. **Renal CYP3A5-expressing Genotype Decreases Tacrolimus-to-Dose Ratio in Small Cohort of Renal Transplant Recipients – Preliminary Report.** *Transplantation Proceedings*. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.02.018

W pierwszej pracy: „**CYP3A5 Expressor Genotype of the Transplanted Kidney Increases the Risk of Preterm Graft Loss and Acute Rejection**” Doktorantka przedstawia wyniki badań oceny wpływu zmienności SNP CYP3A5 u dawcy narządu na wyniki odległe po przeszczepieniu nerki, a pierwszorzędnym punktem końcowym badania jest najważniejszy dla pacjenta kliniczny marker powodzenia transplantacji, czyli przeżycie przeszczepu uwzględniając utratę funkcji nerki w ciągu 5 lat po przeszczepieniu. Doktorantka bada również występowanie działań niepożądanych, takich jak ostre odrzucanie potwierdzone biopsją, czy opóźnione podjęcie funkcji graftu.

W badaniu tym Doktorantka wykazuje iż w ciągu 5-letniej obserwacji, 12 spośród 207 biorców (5,8%) utraciło przeszczepioną nerkę a w grupie nerek z allelem CYP3A5\*1 odsetek pacjentów, którzy utracili czynność nerki wynosił 25% w porównaniu z 3.3% nerek z genotypem CYP3A5\*3/\*3. W analizie ryzyka Coxa wykazuje, że ekspresja CYP3A5 w nerce przeszczepionej wiąże się z niemal 7-krotnie większym ryzykiem utraty czynności nerki (95% CI; 6.82; 2.01 – 23.12; P=.002). U siedmiu pacjentów spośród tych, którzy utracili przeszczep (58.3%), stwierdza wcześniej przynajmniej jeden epizod BPAR. Wśród pozostałych chorych epizody BPAR wystąpiły jedynie u 11,3% (22 biorców). Ponadto Doktorantka



**Pomorski Uniwersytet Medyczny**  
**Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych**

Al. Powstańców Wielkopolskich 72,  
70-111 Szczecin

*Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański*

*e-mail: domanle@pum.edu.pl*  
*Tel./fax (91)466-11-96*

wskazuje w swojej pracy, że czynnikiem związanym z utratą przeszczepu była wyższa punktacja KDRI, a starszy wiek biorcy oraz przeszczepienie pierwszorazowe wiązały się z mniejszym ryzykiem przedwczesnej utraty nerki.

W kolejnej publikacji: „Donor CYP3A5 Expression Decreases Renal Transplantation Outcomes in White Renal Transplant Recipients” przedstawia wyniki rozszerzonych badań wpływu zmienności allelicznej CYP3A5 zarówno dawcy jak i biorcy na odległe wyniki przeszczepienia nerki z oceną wystąpienia białkomoczu w różnych przedziałach czasowych po transplantacji. Doktorantka wykazuje, że ekspresja CYP3A5 u dawcy nerki zwiększa ryzyko białkomoczu w pierwszym roku (skorygowany OR 5.90, 95% CI 1.40 – 24.82; P = .015) oraz w 2 i 3 roku po przeszczepieniu (skorygowany OR 4.49, 95% CI 1.28 – 15.72; P = .019).

Cykl prac zamyka badanie skupiające się na ocenie wewnątrznerkowej ekspresji CYP3A5 oraz jej wpływie na ogólnoustrojową ekspozycję na lek. „Renal CYP3A5-expressing Genotype Decreases Tacrolimus-to-Dose Ratio in Small Cohort of Renal Transplant Recipients – Preliminary Report”. Doktorantka oznacza genotyp zarówno dawcy jak i biorcy i określa ekspozycję za pomocą markera C0/D w obserwacji odległej po przeszczepieniu narządu. Wartości C0/D odnosi do grup pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność allelu CYP3A5\*1 w materiale genetycznym dawcy lub biorcy, oraz genotyp CYP3A5\*3/\*3 zarówno u dawcy jak i biorcy przeszczepu. W ten sposób uzyskuje krzywe obrazujące 3-letnią ekspozycję na takrolimus i wylicza dla wszystkich pacjentów oraz każdej grupy AUC. Skumulowana ekspozycja na takrolimus wyrażona jako AUC była znacząco niższa w grupie w której przynajmniej jeden z pary dawca-biorca jest nosicielem CYP3A5\*1 (n=23) niż w grupie z genotypem CYP3A5\*3/\*3 (n = 67) zarówno u biorcy, jak i w nerce przeszczepionej (M ± SD; ng/ml/mg: odpowiednio 26.2 ± 7.6 vs. 33.2 ± 7.4; P <.001). Autorka sugeruje zastosowanie protokołu dostosowywania początkowych dawek takrolimusu, uwzględniając badanie farmakogenetyczne zarówno biorcy jak i dawcy, podkreślając tym samym że rozszerzenie badania genetycznego również na dawcę może zwiększyć skuteczność spersonalizowanej terapii takrolimusem.



**Pomorski Uniwersytet Medyczny**  
**Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych**

---

*Al. Powstańców Wielkopolskich 72,  
70-111 Szczecin*

*Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański*

*e-mail: domanle@pum.edu.pl  
Tel./fax (91)466-11-96*

Niewątpliwie zaletą zaproponowanego projektu badawczego jest ocena grupy dawców oraz biorców narodowości i przynależności etnicznej polskiej. Ponadto badanie wyróżnia wysoka homogenność próby, bowiem wszyscy badani byli biorcami nerek od zmarłego dawcy, którzy przeszli procedurę przeszczepienia przy użyciu takiej samej techniki w jednym ośrodku i otrzymywali jednakowy schemat immunosupresji, oparty na takrolimusie. Prace tworzące dysertację tworzą spójną, uzupełniającą się całość i oparte są o tę samą populację chorych a stawiane kolejne cele badawcze są konsekwencją uzyskanych wyników w poprzednich pracach.

Należy podkreślić, że w każdej z prac doktorantka jest pierwszym autorem. W udostępnionej monografii załączono odpowiednie oświadczenia współautorów artykułów, w których wyrażono zgodę na przedłożenie publikacji jako rozprawy doktorskiej w formie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. W oświadczeniach wskazano również na indywidualny wkład w pracę lek. Karoli Warzyszyńskiej, polegający na współudziale w opracowaniu pomysłu i koncepcji pracy, opracowaniu i interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptu i jego edycji oraz przygotowaniu piśmiennictwa.

Badania zostały częściowo sfinansowane w ramach mini-grantu studenckiego przyznanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny w roku 2018 (1W23/NM1/18/18). Badanie przeprowadzono po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/203/2018)



**Pomorski Uniwersytet Medyczny**  
**Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych**

*Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański*  
Al. Powstańców Wielkopolskich 72,  
70-111 Szczecin

*e-mail: domanle@pum.edu.pl*  
*Tel./fax (91)466-11-96*

Podsumowując uważam rozprawę za dokonanie bardzo wartościowe i pragnę podkreślić istotne walory poznawcze wykonanych badań. Tak przedstawiona praca doktorska budzi nie tylko uznanie recenzenta, ale jej recenzja jest też ogromną przyjemnością. Dysertacja w formie publikacji świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki i niewątpliwie jest również zasługą Promotora. Nie ma wątpliwości, że rozprawa doktorska 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.).

Publikacja wyników badań w czasopismach indeksowanych o sumarycznym IF k. 6 za prace będące składowymi dysertacji z urzędu wskazuje, że praca doktorska ta jest wysokiej miary i zasługuje na wyróżnienie *summa cum laude* o co wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Szczecin dn. 27.03.2023

Prof. dr hab. n. med. Leszek Domański