

Zabrze, dnia 10/03/2015

Szanowny Pan
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki
Dziekan
Wydziału Lekarskiego
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
31-008 Kraków, ul. Św. Anny 12

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. GRZEGORZA WASILEWSKIEGO PT.
"Powikłania układu sercowo-naczyniowego i przewlekła choroba nerek u chorych po
przeszczepieniu serca".

Szanowny Panie Dziekanie,

W okresie ostatnich dziesięcioleci doszło do gwałtownego rozwoju medycyny transplantacyjnej, co jest odpowiedzią na wzrastające zapotrzebowanie na skuteczne metody postępowania u chorych ze schyłkową niewydolnością narządów. Przeszczepianie narządów jest dziedziną wymagającą wiedzy interdyscyplinarnej obejmującej m. in. chirurgię transplantacyjną, immunologię, mikrobiologię, farmakologię, kardiologię, nefrologię, ale również psychologię i medycynę prewencyjną. Przeszczepienie narządu jest procesem wieloetapowym, który zaczyna się od momentu stwierdzenia możliwości pobrania, poprzez złożone procedury koordynacyjne umożliwiające pobranie narządu, zabezpieczenie narządu przed następstwami niedokrwienia, wybór biorcy, zabieg przeszczepienia i postępowanie okołoperacyjne mające na celu zapobieganie odrzuceniu przeszczepu, rozpoznawanie i leczenie powikłań związanych z zabiegiem oraz stosowanym leczeniem farmakologicznym. Należy podkreślić, że wczesne wyniki przeszczepienia zależą przede wszystkim od wymienionych powyżej etapów postępowania, natomiast przeżycie odległe narządu, które w przypadku przeszczepienia serca jest jednoznaczne z przeżyciem chorego zależy przede wszystkim od odpowiedniego schematu leczenia immunosupresyjnego oraz zapobiegania przewlekłej niewydolności nerek i powikłaniom ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Chory poddany zabiegowi transplantacji serca jest a priori obciążony licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, których siła i znaczenie może ulec zwielokrotnieniu po nałożeniu się na nie czynników metabolicznych, działań niepożądanych leków immunosupresyjnych, niekorzystnych interakcji lekowych, procesów ostrego i przewlekłego odrzucania i zakażeń. Adekwatne zapobieganie schorzeniom sercowo-naczyniowym i nerkowym w tej grupie chorych jest trudne, ponieważ ich patofizjologia jest wieloczynnikowa, a niektórych przyczyn nie da się wyeliminować.

Autor otrzymanej przeze mnie do recenzji pracy w swoich badaniach kładzie nacisk na wyjaśnienie wybranych mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do powstawania powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych u biorców przeszczepu serca ze szczególnym uwzględnieniem roli renalazy, odpowiedzialnej za metabolizm niektórych katecholamin, czynnika wzrostu fibroblastów (FGF23) oraz Klotho. Podkreśla istotną rolę niedoboru renalazy lub jej nieprawidłowej funkcji w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Dodatkową zaletą przeprowadzonej analizy jest ocena stosowania się biorców serca do zaleceń leczniczych w zakresie farmakoterapii, diety i stylu życia. Niestosowanie się do zaleceń lekarskich, szczególnie istotne w chorobach przewlekłych jest bowiem problemem powszechnym i jednocześnie trudnym do dokładnego i rzetelnego oszacowania. Ma ono istotny wpływ na rokowanie, szczególnie w przypadku, jeśli dotyczy immunosupresji oraz leczenia chorób współistniejących u chorych po przeszczepieniu serca.

Z wymienionych powodów wysoko oceniam wybór tematu pracy doktorskiej lek. Grzegorza Wasilewskiego, który skupił się w swojej analizie na niezwykle istotnych elementach wpływających na rokowanie odległe po przeszczepieniu serca.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Grzegorza Wasilewskiego została wykonana w Oddziale Klinicznym Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem Profesora Uniwersytetu Jagiellońskiego, dr hab. n. med. Piotra Przybyłowskiego.

Ma ona formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, których tematem są powikłania układu sercowo-naczyniowego i przewlekła choroba nerek u chorych po przeszczepieniu serca.

Dwie spośród prac wchodzących w skład cyklu publikacji zostały wydane w recenzowanym anglojęzycznym czasopiśmie „Transplantation Proceedings” posiadającym współczynnik oddziaływania Impact Factor, a trzecia również w recenzowanym anglojęzycznym czasopiśmie „Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska” posiadającym 10 punktów MNiSW.

Wszystkie trzy wymienione poniżej publikacje będące elementami składowymi cyklu publikacji są pracami oryginalnymi.

1. Wasilewski G, Przybyłowski P, Janik Ł, Nowak E, Sadowski J, Małyszko J. Dopamine and Noradrenaline Are Unrelated to Renalase, Heart Rate and Blood Pressure in Heart Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2014 Oct; 46 (8): 2835-2838.
2. Przybyłowski P, Wasilewski G, Janik Ł, Kozłowska S, Nowak E, Małyszko J. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho as Cardiovascular Risk Factors in Heart Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2014 Oct; 46 (8): 2848-2851.
3. Wasilewski G, Milaniak I, Janik Ł, Sadowski J, Przybyłowski P. Adherence to antihypertensive therapy among heart transplant recipients. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2014; 11 (3): 343-348.

Do publikacji – zgodnie z art. 13, ust. 2 i 6 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach w zakresie sztuki z późn. zm. – dołączony został komentarz w języku polskim zawierający wstęp, uzasadnienie i cel pracy oraz podsumowanie. Ponadto praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz piśmiennictwa.

Zgodnie z wymogami dotyczącymi tego typu prac doktorskich załączone są również oświadczenia współautorów publikacji podkreślające oryginalny i istotny udział Doktoranta w powstanie przedstawionego cyklu prac, co jest dowodem na samodzielność lek. Grzegorza Wasilewskiego w zakresie przeprowadzonych badań i analiz.

Polskojęzyczny wstęp do cyklu publikacji napisany został w sposób spójny i zwięzły i jest dobrym uzupełnieniem artykułów anglojęzycznych.

Znajdujące się na początku cyklu publikacji opisane w języku polskim cele całego cyklu artykułów zostały sformułowane jasno i czytelnie.

W polskojęzycznym rozdziale „Dyskusja” doktorant przeanalizował własne wyniki i skonfrontował je z danymi z piśmiennictwa. Konstrukcja i treść tego rozdziału dowodzą, że doktorant dobrze zna omawiane zagadnienia i umiejętnie posługuje się aktualnym piśmiennictwem. Wiele w tych rozważaniach jest również własnych przemyśleń świadczących o znajomości zagadnień, o których pisze. Spis piśmiennictwa obejmuje 59 pozycji spośród których tylko 22 pozycje pochodzą z ostatnich 5 lat.

Celem pierwszej pracy pt. „Dopamine and Noradrenaline Are Unrelated to Renalase, Heart Rate and Blood Pressure in Heart Transplant Recipients” było określenie stężenia dopaminy,

noradrenaliny i renalazy u 80 chorych poddanych transplantacji serca oraz 22 zdrowych ochotników oraz określenie ich związku z częstością rytmu serca, wartościami ciśnienia tętniczego, rodzajem terapii przeciwnadciśnieniowej oraz funkcją nerek. Najważniejszym wnioskiem wypływającym z tej pracy było wykazanie, że stężenie renalazy było istotnie wyższe u chorych poddanych transplantacji serca niż u osób z grupy kontrolnej co może świadczyć o upośledzonej aktywności układu współczulnego i utrzymującej się modulacji receptorów beta. Stwierdzono również, że funkcja nerek określana za pomocą wskaźnika eGFR była istotnie gorsza u chorych po transplantacji serca niż u osób z grupy kontrolnej. Drugim istotnym wnioskiem uzyskanym przez Doktoranta na podstawie analizy danych badanej grupy chorych było wykazanie braku związku pomiędzy stężeniami katecholamin i renalazy oraz wykazanie związku pomiędzy stężeniem renalazy i funkcją nerek.

Celem drugiej pracy wchodzącej w skład cyklu publikacji („Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho as Cardiovascular Risk Factors in Heart Transplant Recipients) było oszacowanie stężenia osoczkowego białka FGF23 i Klotho w surowicy 84 chorych po transplantacji serca oraz określenie związku tych białek z rodzajem leczenia immunosupresyjnego i chorobami współistniejącymi ze szczególnym uwzględnieniem funkcji nerek. Białka te uczestniczą w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej w organizmie. Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy statystycznej Doktorant stwierdził, że stężenie FGF23 było istotnie wyższe, a stężenie Klotho istotnie niższe u chorych po przeszczepieniu serca niż u zdrowych ochotników. Wykazał również istotny wzrost stężenia FGF23 u chorych po transplantacji serca leczonych immunosupresyjnie z upośledzoną funkcją nerek oraz związek stężenia FGF23 z przerostem mięśnia sercowego i wzrostem ciśnienia skurczowego w prawej komorze serca. W podsumowaniu Doktorant podkreślił, że zaburzenia regulacji FGF23 oraz Klotho w przewlekłej niewydolności nerek są wieloczynnikowe. Zaznaczył również, że zaburzenia w układzie FGF-23-Klotho w tej grupie chorych są związane z funkcją układu sercowo-naczyniowego i niewydolnością nerek, co może być przyczyną zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykazał, że FGF23 był niezależnym czynnikiem ryzyka przerostu lewej komory i występowania zwapnień w obrębie tętnic, a przez to zwiększał ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych.

Celem trzeciej pracy wchodzącej w skład omawianego cyklu była analiza stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich i zachowań prozdrowotnych u 55 chorych po transplantacji serca chorujących na nadciśnienie tętnicze. Uczestnicy badania wypełniali anonimowy kwestionariusz, a następnie zmodyfikowaną skalę Moriskyego (MMS –Modified Morisky

Scale) oceniającą poziom motywacji i wiedzy. Dodatkowym celem było badanie stylu życia i negatywnych wzorców zachowania wpływających na brak osiągnięcia zamierzonych celów terapeutycznych. Badanie wykazało istotnie wyższy poziom wiedzy niż motywacji w badanej populacji oraz niewystarczającą świadomość istnienia schorzeń współistniejących. Ponad połowa chorych nieterminowo przyjmowała leki. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że grupa chorych po transplantacji serca wymaga dalszej edukacji i wzmacniania motywacji do utrwalania działań prozdrowotnych i stosowania się do zaleceń lekarskich.

Przytoczony spójny tematycznie cykl publikacji porusza zagadnienia mające istotny wpływ na rokowanie odległe po przeszczepieniu serca. Należy podkreślić, że prace zostały poddane procesowi recenzowania i akceptacji do druku w znanych czasopismach transplantologicznych, a samodzielność badawcza Doktoranta – lek. Grzegorza Wasilewskiego, nie budzi wątpliwości. Nie stwierdziłam niedociągnięć formalnych i merytorycznych w przygotowaniu pracy doktorskiej.

W moim przekonaniu praca doktorska lek. Grzegorza Wasilewskiego dowodzi, że Doktorant posiada dobre przygotowanie merytoryczne do prowadzenia badań oraz wymaganą umiejętność samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych. Istotny jest również aspekt praktyczny uzyskanych wyników analizy i sformułowanych na ich podstawie wniosków.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Grzegorza Wasilewskiego spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim i odpowiada warunkom określonym w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003.65.595. z późn. zm.).

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum o dopuszczenie lek. Grzegorza Wasilewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,



Bożena Szyguła-Jurkiewicz