Recenzja

w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego doktor nauk medycznych Grażynie Moszkowskiej z Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

a) Podstawowe dane o Kandydatce

Dr nauk medycznych Grażyna Moszkowska (dr GM) jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi, kierunku biologia Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie w `1976 roku uzyskała dyplom magistra biologii. W tym samym roku podjęła pracę w charakterze młodszego asystenta w Samodzielnej Pracowni Immunologii Zakładu Immunopatologii w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 1 w Gdańsku, gdzie pracowała 10 lat. W 1986 roku została powołana jako specjalista w Zakładzie Immunopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Po 22 latach działalności w wwym. jednostce objęła stanowisko kierownika Laboratorium Immunologii i Transplantologii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, zachowując jednocześnie stanowisko starszego specjalisty w Katedrze i Zakładzie Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Dwa powyższe stanowiska pełni do chwili obecnej. W 1992 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej nadany jej przez Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku, na podstawie rozprawy pt. „Fibronektyna tkankowa i osoczowa w rakach sutka". W wymienionych okresach działalności naukowej i zawodowej wyżej wymieniona nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

b) Informacja o obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia ocenianego postępowania habilitacyjnego w tym obowiązujących kryteriach oceny.

Jest to działanie na podstawie art. 178 ust, 1a, art.221 ust. 5 Ustawy Z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2021 r. poz.478 z późn.zm.), par.33 ust.1 i par.34 ust.`1 pkt.4 Statutu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 03 czerwca 2019 (zał. nr 1 do Uchwały n r 12/2022 Senatu GUMed z dnia 28 lutego 2022 roku) par. 12 uchwały Senatu r, 91/2020 GUMed z dnia 21 grudnia 2020 w przedmiocie określenia szczegółowego trybu postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.

c) Informacja o ocenianych osiągnięciach naukowych

Wśród bogatego dorobku naukowego Kandydatki na szczególne wyróżnienie zasługuje tzw. cykl habilitacyjny, czyli zestaw 6 publikacji powiązanych tematycznie, stanowiący osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, zgodnie z art. 219 ust. 1, pkt 2b Ustawy z dnia 20 lipca 2018

r. pt. „Szacowanie ryzyka transplantacji nerek w oparciu o badania immunologiczne". Są to oryginalne prace zbiorowe, publikowane w czasopismach naukowych o powszechnie uznanej reputacji, w których dr GM jest pierwszym autorem w 4 na 6, o łącznym Impact Factor 11,33 i punktacji MEiN 197.

Wspólnym założeniem zestawu tych prac jest dobrze znany fakt z doświadczeń praktycznych transplantologii, że odrzut przeszczepionej nerki może być związany nie tylko z odpowiedzią komórkową biorcy, ale także z humoralną, obecnością u biorcy przeciwciał przeciw antygenom zgodności tkankowej układu HLA. Aby zapobiec temu zjawisku, surowice biorców, przed przeszczepem, są w Polsce rutynowo badane przy użyciu tzw. testu PRA-CDC (Panel Reactive Antibodies Complement Dependent Cytotoxicity).

W pierwszej pracy autorzy na grupie 55 wysoko immunizowanych potencjalnych biorców nerki wykazali, że test PRA-DOC jest znacznie mniej czuły niż nowsze testy fazy stałej, które pozwoliły także określić swoistości dla locus A i locus B oraz poszczególnych antygenów klasy I i II (Transplant Proc. 2011, 43, 2903-7).

Następnie autorzy przebadali blisko 1500 chorych zakwalifikowanych do przeszczepu nerki stosując nie tylko wspomniany test PRA-DOC ale także nowoczesne testy oparte między innymi na cytometrii przepływowej, pozwalające wykryć nie tylko alloprzeciwciała przeciwko poszczególnym antygenom klasy I i II a także klasę Ig przeciwciał. Pozwoliło to na stwierdzenie znacznego niedoszacowania biorców mających wwym. alloprzeciwciała a więc narażonych na duże ryzyko odrzutu nerki (Hum Immunol 2014,75, 650-55).

W kolejnej pracy autorzy porównywali różne techniki nowoczesnych przedtransplantacyjnych prób krzyżowych (cross-match) a także oceniali poziom przeciwciał Anty-HLA swoistych dla dawcy testami fazy stałej (Luminex-Single Antigen) określane jako tzw. wirtualna próba krzyżowa (wXM).Badania prowadzono na wirtualnym modelu doboru limfocytów od zmarłych dawców z „hipotetycznymi biorcami" mającymi co najmniej 1 przeciwciało swoiste dla dawcy. Ten sposób postępowania pozwolił na wykazanie różnorodności wykrytych alloprzeciwciał i na konieczność stosowania różnych metod dla ich identyfikacji
(Transplant Proc.2018, 50, 1625-30).

Następną sprawą wymagającą wyjaśnienia okazał się problem aktywności biologicznej wykrywanych alloprzeciwciał, głównie ich zdolności do lizy komórek. Rutynowy test stosowany obecnie (PRAM-DOC) okazał się za mało czuły, natomiast nowy test oparty na cytometrii przepływowej (FCXM) prowadził do eliminacji z przeszczepu nerki takie osoby, których przeciwciała nie stanowiły zagrożenia dla przeszczepu. Autorzy zmodyfikowali ten test wprowadzając barwnik żywotności komórek, co pozwoliło

wyodrębnić surowice mające przeciwciała lityczne od nielitycznych. W retrospektywnej pięcioletniej obserwacji ostrych odrzutów nerki wykazano znacznie bardziej precyzyjną ocenę ryzyka immunologicznego odrzutu (Transplant Immunol 2021, 68, 1-5).

Wynikiem przeprowadzonych badań i poczynionych obserwacji było opracowanie algorytmu immunologicznego mającego za cel optymizację alloprzeszczepów nerki w Polsce. Autorzy określają w nim zakres typowania HLA, potrzebne właściwe metody, obecność, klasę, jakość i aktywność alloprzeciwciał anty-HLA w surowicy. Uwzględniono możliwość wyników fałszywie dodatnich, obecności autoprzeciwciał i przedstawiono środki zaradcze. Dla określenia pacjenta na liście oczekującej jako „aktywnego", zaproponowano, żeby planowane badania wykonywać podwójnie z 2 różnych próbek krwi. W zakończeniu omawiania pracy autorzy sformułowali korzyści będące wynikiem opracowanego algorytmu. Ich znaczenie zostało już dobrze przyjęte przez Krajowego Konsultanta ds. Immunologii a zwłaszcza przez przedstawicieli Krajowej Rady Transplantacyjnej i Centrum Koordynacyjno-Organizacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant". Opracowywane obecnie nowe Ustawowe Rejestry Transplantacyjne prawdopodobnie uwzględnią omówione nowe aspekty immunologicznej diagnostyki transplantacyjnej przedstawione wyżej (Transplant Proc 2020, 52, 2026-32).

Końcową publikacją „Osiągnięcia" jest próba oceny skutków starzenia się układu immunologicznego (immunosenescencji) na akceptację przyjęcia przeszczepu nerki przez osoby starsze. Autorzy przebadali 36 biorców, w tym 19 „starszych > 69 r.ż. i 17 „młodszych" (< 60 lat), u których doszło, lub nie, do ostrego odrzutu. Okazało się, że brak odrzutu u osób starszych był związany z różnymi defektami układu odporności jak skrócenie telomerów limfocytów T CD4+, brak ekspresji molekuły CD28 na tych komórkach, podwyższony poziom cytokiny IL-6 i inne. To zmniejszenie ryzyka odpowiedzi immunologicznej na alloprzeszczep wywołane jest prawdopodobnie przez immunosenescencję, którą autorzy proponują traktować jako "naturalny lek immunosupresyjny". (Mech Ageing Dev 2010,131, 96-104).

Uwagi recenzenta dotyczące „Osiągnięcia naukowego"

1. Jest to zbiorczy zestaw prac opublikowanych w znaczących czasopismach naukowych, wyraźnie powiązany tematycznie.
2. Są to prace zbiorowe ale z dominującą rolą Kandydatki, których wykorzystanie w procesie habilitacyjnym przez dr GM zostało uzgodnione i potwierdzone pisemnie przez wszystkich współautorów.
3. Przedstawiono zestaw nowych, w części oryginalnych technik badawczych, które mogą w istotny sposób zmniejszyć ryzyko odrzutu nerki po transplantacji, związane z obecnością u biorcy przeciwciał anty- HLA.

4. Proponowany algorytm postępowania przedtransplantacyjnego wydaje się logiczny i wszechstronny.
5. Całość Osiągnięcia świadczy o właściwym wyborze i kierunku zainteresowań naukowych Kandydatki, mającym nie tylko podłoże poznawcze ale i utylitarne.
6. Zalecane sposoby postępowania w celu zmniejszenia ryzyka ostrego odrzutu nerki wymagają jednak weryfikacji przez czas, zanim przekonamy się o ich przydatności.

Dane naukometryczne dorobku naukowego Kandydatki

Sumaryczny Impact Factor – 52,087

Sumaryczna punktacja MEiN – 706

Liczba cytowań (bez autocytowań) 209 (Web of Science), 303 (Scopus)

Indeks Hirscha – 8.

Liczba publikacji naukowych

- przed uzyskaniem stopnia doktora – 7
- po uzyskaniu stopnia doktora - 57

Chronologiczny zestaw czasopism z Impact Faktor (wg bazy JCR), w których Kandydatka publikowała swe prace oryginalne wynosi 21 (łączny IF – 45,487, MEiN – 489). Są wśród nich takie jak Intern. Immunology (IF-5,189), Thorax (IF-4,188), Tuberculosis (IF-3,899), Transplantation (IF-3,641), J Clin Virol (IF-3.051)

Jak wspomniano wyżej, po uzyskaniu stopnia doktora Kandydatka była współautorem 21 prac oryginalnych w czasopismach z bazy JCR, ale w żadnym nie figurowała jako pierwszy autor. Większość tych publikacji dotyczyła różnych aspektów immunogenetyki i transplantologii. Pracą poglądową opublikowaną w Cells (IF-6,600) była publikacja dotycząca receptorów KIR, w których dr GM jest drugim współautorem.

W zestawieniu 13 rozdziałów w monografiach naukowych dr GM jest w 8 wiodącym autorem. W odniesieniu do prac w czasopismach poza bazą JCR ze współudziałem Kandydatki, należy wspomnieć o 7 pracach oryginalnych przed doktoratem, 13 – po doktoracie, 2 pracach kazuistycznych i 9 poglądowych (w 1 – jako pierwszy autor).

Po uzyskaniu stopnia doktora miała 44 doniesienia (abstrakty) na konferencjach i zjazdach krajowych w których w 9 była pierwszym współautorem. Miała także współudział w 37 streszczeniach na naukowych spotkaniach międzynarodowych ale w żadnym nie figurowała jako pierwszy autor.

Wygłosiła także 12 wykładów dotyczących różnych aspektów transplantologii na krajowych ogólnopolskich konferencjach tematycznych.

Staże szkoleniowe i współprace naukowe

Dr GM odbyła miesięczny staż w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej

PAN we Wrocławiu w Pracowni Zgodności Tkankowej u prof. H. Mateja w 1977 r. a także w Instytucie Transplantologii AM w Warszawie u doc. E Skopińskiej (1978r.). W 1979 r dzięki uzyskaniu stypendium duńskiego Ministerstwa Edukacji odbyła 4-miesięczny staż w Kopenhadze, początkowo w Statens Serum Institute a następnie w Tissue Typing Lab, gdzie miała możność zapoznać się z nowoczesną immunogenetyką i typowaniem tkankowym.
W 1996 roku dr GM odbyła 5-miesięczny staż w Wielkiej Brytanii, w Tissue Typing Lab Guy's Hospital w Londynie. Pobyt ten okazał się współpracą naukową i zakończył się wspólną publikacją dotyczącą predyspozycji immunogenetycznej do nefropatii błoniastej po infekcji hepatitis B u dzieci.
(Vaughan RW et al. Tissue Antigens 1998, 52, 130-34).
Drugi staż dr GM w W.Brytanii – w Transplantation Research and Immunology Group, Nuffield, Dept Surgery, University of Oxford – dotyczący roli immunosenescencji w akceptacji alloprzeszczepów nerki, zaowocował również współpracą I wspólną publikacją (Mech Ageing Dev 2010. 131, 96-104) wykorzystaną przez Kandydatkę jako pozycja nr 6 w "Osiągnięciu naukowym".

Uwagi recenzenta odnośnie dorobku naukowego i aktywności naukowej Kandydatki (z wyłączeniem Osiągnięcia Naukowego)

1. Liczba i zakres różnorodnych publikacji świadczą o dużej pracowitości dr GM
2. Liczne grono współautorów przemawia za umiejętnością pracy zespołowej,
3. Tematyka dorobku jest zróżnicowana ale z dominacją zagadnień z zakresu transplantologii i immunologii,
4. Pomyślne naukowe współprace zagraniczne wskazują na dojrzałość naukową i związki z nauką światową Kandydatki,
5. Całokształt dorobku naukowego Kandydatki całkowicie kwalifikuje ją do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

d} Osiągnięcia dydaktyczne i w sferze organizacji nauki

Kandydatka jako nauczyciel akademicki od początku swej pracy w Uczelni była zaangażowana czynnie w proces dydaktyczny dla studentów Wydziału Lekarskiego i Oddziału Medycyny Laboratoryjnej GUMed. Przedmiotem jej seminariów była „Immunologia transplantacji od początku historii przeszczepów w ośrodku gdańskim, co również świadczy o wczesnym ukierunkowaniu naukowym Kandydatki. Oprócz dydaktyki przeddyplomowej była częstym wykładowcą na kursach specjalizacyjnych dla diagnostów laboratoryjnych, lekarzy – koordynatorów transplantacji. Prowadziła także wykłady z zakresu immunologii transplantacyjnej dla uczestników Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii (UG/GUMed).

Dr GM była trzykrotnie promotorem pomocniczym rozpraw na stopień doktora nauk medycznych, opiekunem 3 prac licencjackich a także kierownikiem specjalizacji 5 diagnostów laboratoryjnych. W zakresie popularyzacji nauki uczestniczyła czynnie w Medycznych Dniach Nauki organizowanych przez GUMed, prowadziła lekcje edukacyjne w klasach maturalnych gdańskich liceów dotyczące tematyki transplantacji a także miała wykłady informacyjne w czasie akcji rekrutacyjnych do Ośrodka Dawców Szpiku.

Aktywność organizacyjna – dr GM stworzyła od podstaw Pracownię Zgodności Tkankowej w strukturze Zakładu Immunopatologii AMG. Jest twórcą i kierownikiem Laboratorium Immunologii i Transplantologii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Laboratoryjnej UCK (Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego). Jej zasługą jest także uruchomienie w 2017 r. Pracowni Doboru Dawców Komórek Krwiotwórczych, mającej współpracę z rejestrami światowymi (1988).

Była współorganizatorką 3-go (1988) i 14-go Zjazdu (2011) Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK) w Gdańsku. Od roku 2016 jest upoważnionym przedstawicielem Ministra Zdrowia, wskazanym przez Konsultanta Krajowego ds. Immunologii, do przeprowadzania kontroli merytorycznych w medycznych laboratoriach diagnostycznych a także w ośrodkach dawców szpiku na terenie Kraju. Jak wynika z dostarczonych danych , dotąd przeprowadziła około 8 takich ,kontroli.

Za swą działalność – naukową, dydaktyczną i organizacyjną była wielokrotnie nagradzana.

Wnioski końcowe

Doktor nauk medycznych Grażyna Moszkowska jest wybitnym badaczem w dziedzinie immunogenetyki człowieka a jednocześnie doświadczonym, gruntownie wykształconym immunodiagnostą, zwłaszcza w zakresie ludzkiego układu HLA.

W przedstawionym do oceny jako Osiągnięcie Naukowe, zestawie zbiorowych 6 publikacji przyjętych do druku w czasopismach naukowych o międzynarodowym obiegu, wyjaśniła przyczyny ostrych odrzutów alloprzeszczepów nerki, związane z obecnością przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej (HLA) a także wskazała sposoby wykrycia tego zjawiska i zapobiegania.

Pozostały dorobek naukowy dr Moszkowskiej cechuje jednolity kierunek badań dotyczący różnych aspektów transplantacji u człowieka. Znaczną część stanowią prace oryginalne publikowane w uznanych za granicą czasopismach naukowych.

Bezsprzeczną zasługą i osiągnięciem organizacyjnym dr Moszkowskiej było stworzenie podstaw naukowych dla powstania warunków do rutynowego przeszczepiania narządów w ośrodku gdańskim. Posiada także wybitną zdolność przekazywania swojej bogatej wiedzy innym, i to będącym na różnych szczeblach edukacji.

Na podstawie oceny Osiągnięcia Naukowego, całości dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Oświadczam z pełnym przekonaniem,

Że doktor nauk medycznych Grażyna Moszkowska

spełnia wszelkie kryteria ubiegania się o stopień doktora habilitowanego zgodnie z Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U nia 2021 r. poz. 478 z późn., zm.).

Wnoszę do Rady Nauk Medycznych i Wysokiego Senatu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr Grażyny Moszkowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Jan Żeromski

Poznań, dnia 10 czerwca 2022 r.

prof. zw. dr hab. med. Jan Żeromski