Katedra i Klinika Hematologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz W. Basak
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM
Ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel: 022-599-28-18; faks: 022-599-14-18; e-mail: hematologia@wum.edu.pl

Warszawa, 03 lipca 2022 roku

Opinia na temat osiągnięcia naukowego: „Szacowanie ryzyka transplantacji nerek w oparciu o badania immunologiczne" oraz pozostałej istotnej aktywności naukowej dr n. med. Grażyny Moszkowskiej ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej

Dr n. med. Grażyna Moszkowska ukończyła Wydział Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Gdańskiego uzyskując w 1976 roku stopień magistra biologii. Bezpośrednio po studiach rozpoczęła pracę w Samodzielnej Pracowni Immunologii przekształconej następnie w Zakład Immunopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku kolejno na stanowiskach młodszego asystenta (1976-1986) i specjalisty (1986-2008). W tym okresie uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej (1992) oraz specjalizację w dziedzinie laboratoryjnej immunologii medycznej (2008). Od tego czasu jest Kierownikiem Laboratorium Immunologii i Transplantologii Klinicznej UCK w Gdańsku i jednocześnie starszym specjalistą w Katedrze i Zakładzie Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Stopień doktora nauk medycznych uzyskała na Wydziale Lekarskim ówczesnej Akademii Medycznej w Gdańsku w 1992 roku po obronie rozprawy pt.: „Fibronektyna tkankowa i osoczowa w rakach sutka" przygotowanej pod kierunkiem prof. dr hab. Albiny Żółtowskiej.

Na osiągnięcie naukowe **„Szacowanie ryzyka transplantacji nerek w oparciu o badania immunologiczne"** składa się sześć prac oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania 11,733 oraz liczbie punktów MNiSW wynoszącej 197. Do ocenianej dokumentacji dołączone są oświadczenia współautorów tych prac potwierdzające wiodącą rolę Habilitantki w ich realizacji.

Transplantacja nerki jest podstawową metodą leczniczą w krańcowej niewydolności nerek ale jej wykorzystanie jest zależne od dostępności dawcy i to takiego dawcy, którego narząd po przeszczepieniu nie zostanie odrzucony. Osiągnięcie Habilitantki jest w całości poświęcone problemom odpowiedniego doboru dawcy tak, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu. O ile w przeszczepianiu komórek krwiotwórczych podstawowe znaczenie ma zgodność dawcy i biorcy w zakresie HLA to nie jest to warunek konieczny do spełnienia przy przeszczepianiu nerki. W związku z tym, przeszczepiona nerka jest z reguły przynajmniej częściowo niezgodna w HLA z biorcą, a tym samym jej antygeny HLA mogą spowodować wytwarzanie przeciwko sobie swoistych przeciwciał. Co więcej, takie przeciwciała mogą już istnieć w organizmie biorcy w wyniku jego wcześniejszych incydentów zdrowotnych takich, jak ciąża, przetoczenia krwi, poprzednie przeszczepienia lub jako autoprzeciwciała. Każdy z takich incydentów eksponuje układ odpornościowy potencjalnego biorcy narządu na antygeny HLA innej osoby i może doprowadzić do wytworzenia przeciwciał przeciwko tym antygenom, a one z kolei mogą być obecne w przeszczepianym narządzie. Wytworzone *de novo* lub istniejące wcześniej wytworzone przeciwciała skierowane przeciwko określonym antygenom HLA mogą spowodować odrzucenie przeszczepionej nerki albo niemal natychmiast (odrzucenie nadostre) albo w różnym czasie później. Z tego względu w transplantologii narządów wprowadzona została metoda próby krzyżowej HLA, którą zwykle dla odróżnienia od próby krzyżowej wykorzystywanej w transfuzjologii i która dotyczy krwinek czerwonych nazywamy z angielska „crossmatch". Co ciekawe, w ostatnich latach, w związku z wprowadzeniem technologii przeszczepień od dawców haploidentycznych zaczyna ona odgrywać także coraz większą rolę w przeszczepianiu komórek krwiotwórczych.

Jednakże układ HLA jest niepomiernie bardziej złożony od układu ABO i to przekłada się na trudności, złożoność wykonania i interpretacji wyników próby

krzyżowej HLA. Dość wspomnieć, że mamy do czynienia łącznie z dwunastoma antygenami (A, B, C, DR, DQ i DP każdy w dwóch swoistościach u pojedynczej osoby). Co więcej każdy występuje w tysiącach wariantów. Wreszcie wytwarzane przeciwciała mogą wykorzystywać różne mechanizmy efektorowe, bardziej lub mniej skuteczne w powodowaniu odrzucenia przeszczepu.

Osiągnięcie Habilitantki sprowadza się do wdrażania wykonywania oraz oceny wykorzystania poszczególnych wersji metodycznych badania crossmatch, a następnie do przygotowywania algorytmów w oparciu o które można optymalnie dobierać dawcę dla danego biorcy. Chodzi tu o osiągnięcie dwóch celów: z jednej strony o dokonanie takiego doboru, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu, a z drugiej strony, aby zapobiec nieuzasadnionej dyskwalifikacji biorcy od zabiegu przeszczepienia ze względu na przeszacowanie ryzyka odrzucenia przeszczepu.

W pierwszej publikacji składającej się na osiągnięcie udowodniono, że osiągnięcie w/w celów wymaga wykorzystania wysokoczułych testów oceniających nie tylko obecność, ale także swoistość alloprzeciwciał. Stwierdzono także, że test PRA-CDC cechuje się niską czułością i zaniża liczbę chorych wysokozimmunizowanych. Wskazano na przydatność oprogramowania HLA Matchmaker dla doboru akceptowalnych nieimmunogennych niezgodności. W drugiej publikacji składającej się na osiągnięcie stwierdzono, że w odróżnieniu od testu PRA-CDC testy fazy stałej umożliwiają zwiększenie czułości wykrywania niskich stężeń przeciwciał anty-HLA. Wprowadzono testy dla pojedynczych antygenów, co pozwoliło na precyzyjne określenie u chorych immunizowanych nieakceptowalnych niezgodności HLA. Ostatecznie skutkowało to wprowadzeniem w Polsce (a nie tylko w laboratorium Habilitantki) nowych technik badaczych, w tym również wprowadzenie do krajowego algorytmu alokacji narządu tzw. wirtualnego cross-match (vXM) jako pierwszego etapu doboru dawca-biorca nerki. W trzeciej publikacji składającej się na osiągnięcie habilitacyjne zajęto się znaczeniem dalszego rozszerzania technologii wykonywania badania crossmatch porównując wyniki uzyskiwane (i niekiedy rozbieżne) technikami XM-CDC, FCXM i cytolitycznym FCXM (cFCXM) oraz szerokim wykorzystaniem vXM jako wstępnego filtra przy doborze zmarłego dawcy. W czwartej publikacji składającej się na osiągnięcie szczególną uwagę poświęcono cFCXM jako metodzie, która może pomóc w rozstrzygnięciu wtedy,

kiedy metody XM-CDC i FCXM nie dają jednoznacznych wyników. Podniesiono też znaczenie standaryzacji tej metody. Publikacja numer 5 stanowi zwieńczenie tego cyklu prac propozycją nowego algorytmu optymizacji doboru dawców i biorców narządów w Polsce. Wprowadzenie tego algorytmu powinno ułatwić wykrycie nieakceptowanych niezgodności u potencjalnego dawcy, oszacowanie szansy biorcy na transplantację, w tym wskazanie biorców standardowego ryzyka z obecnymi auto/allo praciwciałami IgM, którzy obecnie mają niską szansę na transplantację z powodu powtarzających się wyników dodatnich, optymalizację wykorzystania vXM w celu ułatwienia analizy HLA dawcy w sytuacji wykrytych u biorcy swoistych w stosunku do dawcy przeciwciał litycznych i wskazania biorców do biologicznej próby krzyżowej i przyporządkowanie chorych z Krajowej Listy Oczekujących na przeszczepienie do odpowiedniej grupy ryzyka immunizacyjnego odrzucenia przeszczepu. Zamknięcie cyklu składającego się na osiągnięcie stanowi praca podejmująca analizę zjawiska zmniejszania się ryzyka odrzucenia przeszczepu wraz ze starzeniem się jego biorcy. Jest to tłumaczone zjawiskiem immunosenescencji. Jest to w sumie dość ciekawe dla transplantologa komórek krwiotwórczych, który obserwuje zjawisko odwrotne tj. zwiększanie się ryzyka przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u starszych biorców, co z kolei jest tłumaczone zanikaniem wraz z wiekiem tolerogennej czynności grasicy.

Podsumowując, omawiane osiągnięcie sprowadza się do wdrożenia, opracowania, optymalizacji i wykorzystania metod wykonywania próby krzyżowej crossmatch, w tym vXM, XM-CDC, FCXM i cFCXM dla optymalizacji doboru dawców i biorców przeszczepów nerek. Miało to zarówno znaczenie naukowe, jak i wybitne znaczenie praktycznie dla tysięcy polskich chorych. Z tych powodów uważam, że osiągnięcie dr n. med. Grażyny Moszkowskiej jest znaczące i godne stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

W kategoriach bibliometrycznych dorobek Habilitantki obejmuje 7 publikacji przed doktoratem w czasopismach nieindeksowanych oraz 57 prac po doktoracie w tym 33 pace oryginalne, 2 kazuistyczne i 9 prac poglądowych. Ponadto, dorobek obejmuje 13 rozdziałów w podręcznikach i monografiach oraz 81 streszczeń zjazdowych, w tym 37 na zjazdach zagranicznych. Ten dorobek to w kategoriach bibliometrycznych łączny współczynnik oddziaływania faktor 52,087 oraz 706 punktów MNiSzW. Łącznie jego dorobek był cytowany (zależnie od

bazy danych, która była źródłem informacji) między 231 a 303 razy oraz ma wskaźnik Hirscha 8.

Habilitantka całą swoją karierę naukową odbyła w jednej instytucji, która w międzyczasie zmieniała nazwy a obecnie jest to Laboratorium Immunologii i Transplantologii Klinicznej UCK w Gdańsku i Katedra i Zakład Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wyjątkiem były wyjazdy naukowo-szkoleniowe (od miesiąca do kilku miesięcy) do wiodących laboratoriów badania antygenów zgodności tkankowej w Polsce, Danii i Wielkiej Brytanii. Wyjazdy te umożliwiły Habilitantce nabycie podstawowych umiejętności w zakresie badania HLA zarówno metodami serologicznymi, jak i molekularnymi. Poznane metody najpierw wdrożyła w Polsce, a następnie twórczo rozwijała. I badanie antygenów (a obecnie alleli) zgodności tkankowej HLA jest osią całego jej dorobku naukowego. Oprócz badań dotyczących doboru dawców i biorców narządów, które ostatecznie zaowocowały osiągnięciem habilitacyjnym obejmowało to poszukiwanie podłoża genetycznego w posiadaniu określonych swoistości HLA w różnych chorobach takich, jak sarkoidoza, gruźlica i rak skóry. Ponadto, dorobek ten dotyczy uwarunkowań rozwoju zakażeń wirusem cytomegalii oraz roli limfocytów regulatorowych T. Habilitantka była też kierownikiem jednego projektu finansowanego przez NCN oraz wykonawcą w kilku innych. Czasopisma w których prace Habilitantki były publikowane to Transplatantion Proceedings, Human Immunology, International Immunology, Journal of Clinical Virology i inne.

Jeśli chodzi o dorobek dydaktyczny Habilitantki to obejmuje on bycie promotorem pomocniczym w trzech zakończonych przewodach doktorskich, bycie opiekunem jednej pracy magisterskiej, trzech prac licencjackich, bycie kierownikiem specjalizacji z laboratoryjnej immunologii medycznej pięciu diagnostów laboratoryjnych. Ponadto, jako pracownik uczelni medycznej Habilitantka prowadziła zajęcia zarówno z zakresu kształcenia przeddyplomowego dla studentów medycyny, analityki medycznej i biotechnologii jak i wykłady na kursach specjalizacyjnych z immunologii i transplantologii.

Działalność organizacyjna Habilitantki sprowadzała się w pierwszej kolejności do zorganizowania od podstaw Pracowni Zgodności Tkankowej i jej stopniowe rozwijanie, aby zabezpieczyć wykonywanie w gdańskim ośrodku przeszczepień narządów (nerki, trzustka, wyspy trzustkowe, serce, płuca) oraz

szpiku i komórek krwiotwórczych. Pracownia ta jest w pełni akredytowana i posiada pozwolenie Ministra Zdrowia. Kolejnym działaniem był współudział w utworzeniu Ośrodka Dawców Szpiku i udział w zrekrutowanu do niego ponad 20 tysięcy potencjalnych dawców oraz w pobraniu od 36 spośród nich komórek krwiotwórczych do przeszczepienia. Również ten Ośrodek posiada pozwolenie Ministra Zdrowia. Wreszcie w 2017 roku uruchomiono Pracownię Doboru Dawców Komórek Krwiotwórczych, która współpracując z WMDA zapewnia dobór dawców niespokrewnionych dla tych chorych, którzy nie mają dawców rodzinnych. Działalność tych wszystkich placówek była prowadzona na rzecz współpracujących klinik transplantacyjnych oraz we współpracy z Potransplantem i Krajowym Centrum Bankowania Tkanek i Komórek.

Podsumowując, zarówno osiągnięcie naukowe **„Szacowanie ryzyka transplantacji nerek w oparciu o badania immunologiczne"**, jak i pozostały dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny uzasadniają przyznanie dr n. med. Grażynie Moszkowskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie biologii medycznej. Osiągnięcie należy do jednego z najbardziej awangardowych kierunków rozwoju współczesnej nauki i z tego powodu występuję również z wnioskiem o jego wyróżnienie.

1312892

Prof. dr hab. med.
Wiesław W. Jędrzejczak
Specjalista chorób wewnętrznych,
hematologii, onkologii
i transplantologii klinicznej