



Prof. dr hab. Jacek Małyszko
I Klinika Nefrologii i Transplantologii Z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Białystok 12.01.2022

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Dr n. med. Karola Tejchmana

„Wpływ uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego, w tym stresu oksydacyjnego, na funkcjonowanie nerki po przeszczepieniu”

Przeprowadzona w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Doktor nauk medycznych Karol Tejchman ukończył w 2003 studia na kierunku lekarskim Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Habilitant w 2004 roku rozpoczął Studia Doktoranckie oraz specjalizację z chirurgii ogólnej w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej. W latach 2008-2010 pracował jako lekarz rezydent w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 (SPSK2) Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie a od roku 2010 do 2012 jako asystent w tejże Klinice. Od 2012 do roku 2020 zajmował stanowisko adiunkta w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej PUM. W międzyczasie w latach 2011-2014 był kierownikiem Chirurgicznej Izby Przyjęć SPSK2 w Szczecinie a od 2020 roku jest członkiem zespołu Centrum Operacji Robotycznych PUM i SPSK-2 i równocześnie jest przewodniczącym Zespołu Żywnieniowego SPSK2 w Szczecinie.

Przez cały czas pracy doskonalił swoje kwalifikacje zawodowe uzyskując w roku 2011 tytuł specjalisty chirurgii ogólnej, w roku 2014 transplantologii klinicznej a od 2021 roku jest w trakcie specjalizacji z chirurgii onkologicznej w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej PUM, SPSK2.

Ocena dorobku naukowego Habilitanta

Całość tematyki badawczej realizowanej przez dr Karola Tejchmana jest bardzo spójna i koncentruje się na problemach niedokrwienno-reperfuzyjnych u pacjentów po transplantacji nerek. Zaczęła się w 2000 roku od pierwszych prac w Studenckim Kole Naukowym działającym przy Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej (obecnie Pomorski Uniwersytet Medyczny) i jest nadal kontynuowana. Oprócz swojej głównej działalności habilitant brał udział w realizacji projektów badawczych we współpracy z kadrą naukową Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, w badaniach uczelnianych, grantach zewnętrznych oraz w redagowaniu artykułów naukowych jako współautor.

W 2009 r na podstawie obrony pracy pt: „Ocena czynności nerki przeszczepionej w zależności od dynamiki zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w okresie reperfuzji” otrzymał stopień doktora nauk medycznych.

Dotychczasowy dorobek naukowy dr n med. Karola Teichmana obejmuje: 25 prac oryginalnych (11 opublikowanych przed doktoratem i 14 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych) w tym 18 prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej o sumarycznym IF 34,935 i 632 pkt MNiSW/KBN. Jest również współautorem 2 prac poglądowych w tym 1 opublikowanej w czasopiśmie z IF (5,923 i 145 pkt MNiSW/KBN), oraz 4 opisów przypadków z tego 2 opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej o sumarycznym IF 2.093 i 85 pkt MNiSW/KBN.

Sumaryczny Impact Factor wszystkich prac wynosi 42,951 oraz 862 punktów według punktacji MNiSW/KBN. Liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 133 (127 bez autocytowań), a według bazy Scopus 151 (141 bez autocytowań) a wskaźnik Hirscha wynosi 6 zarówno według bazy Web of Science Core Collection, jak i bazy Scopus. Habilitant opublikował ponadto w postaci streszczeń 19 doniesień z zjazdów/konferencji międzynarodowych i 36 z krajowych.

Główny temat zainteresowań jest podstawą cyklu prac będących podstawą wniosku habilitacyjnego i dotyczy transplantacji nerek ze szczególnym uwzględnieniem uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego oraz związanego z nim stresu oksydacyjnego.

Ocena szczególnego osiągnięcia naukowego „Wpływ uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego, w tym stresu oksydacyjnego, na funkcjonowanie nerki po przeszczepieniu”

Szczególne osiągnięcie jest kontynuacją cyklu badań obracających się wokół problemów zmian niedokrwiennie-reperfuzyjnych po transplantacji nerek. Celem naukowym cyklu 4 publikacji jest omówienie wpływu zmian niedokrwiennie-reperfuzyjnych i stresu oksydacyjnego na funkcję nerki przeszczepionej, jej uszkodzenia, problemów z podjęciem funkcji i powikłań we wczesnym okresie po transplantacji. We wszystkich pracach habilitant jest pierwszym autorem.

W sumie osiągnięcie naukowe ma IF 19,382 i 300 pkt MEiN.

Cykl rozpoczyna praca dotyczące zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w trakcie przechowywania nerki w zimnym niedokrwieniu (*„Acid-base balance disorders during kidney preservation in cold ischemia” Transplant. Proc. 2020 : vol. 52, nr 7, s. 2036-2042*).

Wykonane badania są próbą odpowiedzi na pytanie: jakie może być potencjalne źródło kwasicy metabolicznej stwierdzanej po rozpoczęciu reperfuzyj nerki przeszczepionej i czy może zależeć ono od metody przechowywania nerki? Grupę badaną stanowiło łącznie 66 biorców. 26 nerek było przechowywanych w pompie perfuzyjnej a 40 w statycznym zimnym niedokrwieniu. Badanie wykazało, że przechowywanie nerki w zimnym niedokrwieniu skutkowało narastaniem kwasicy w płynie konserwującym niezależnie od metody przechowywania, jednak nasilenie tej kwasicy było statystycznie istotnie większe w grupie nerek przechowywanych w statycznym zimnym niedokrwieniu. Habilitant wykazał, że zastosowanie pompy perfuzyjnej jest kluczowym czynnikiem zmniejszającym nasilenie kwasicy w trakcie przechowywania nerki, dużo bardziej niż skład płynu perfuzyjnego, dla którego nie potwierdzono statystycznie istotnych różnic. Badanie nie wykazało związku kwasicy z czasem zimnego niedokrwienia a także wpływu kwasicy na zdarzenia niepożądane takie jak epizody ostrego odrzucania, czy opóźnienie podjęcia czynności przez graft, co zostało skonfrontowane z dostępną literaturą, gdzie wspomniane parametry miały związek z metodą przechowywania nerki. Badanie potwierdziło, że zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej obserwowane po reperfuzyj są skutkiem kwasicy powstałej w nerce w trakcie przechowywania narządu w zimnym niedokrwieniu.

Druga praca z cyklu (*The role of endothelins, IL-18, and NGAL in kidney hypothermic machine perfusion Biomedicines 2021 : vol. 9, nr 4, id. art. 417, 18 s.*) oceniała wybrane markery mogące służyć do detekcji nasilenia wspomnianych procesów we wczesnym okresie reperfuzji i czy stężenia tych markerów mogą być zależne od metody przechowywania nerek. Endoteliny zostały wybrane do badania jako peptydy biorące udział w procesach naczynioruchowych, raportowanych najczęściej jako naczynioskurczowe (głównie ET1). IL-18 została wybrana jako udowodniony marker zapalenia a lipokalina związana z żelatyną neutrofil (NGAL) jako marker uszkodzenia nerki). Grupę badaną stanowiło 44 biorców. Nerki pochodziły z kompletnych par z 22 pobrań. 22 nerki były przechowywane w pompie perfuzyjnej a 22 w statycznym zimnym niedokrwieniu. Materiałem badanym była krew pobrana z nakłucia żyły nerkowej po 1 i 30 minutach po rozpoczęciu reperfuzji. Wykorzystano gotowe zestawy ELISA, dzięki którym oznaczono stężenia: trzech izoform endotelin (ET-1, ET-2, ET3); interleukiny-18 (IL-18) oraz NGAL. Wyniki zostały również skorelowane z okołooperacyjnymi parametrami funkcjonowania nerki (diureza, kreatynina, mocznik, GFR, stężenie potasu). Badanie wykazało statystycznie istotny wzrost stężenia ET-1 po 30 minutach reperfuzji, z podobną tendencją w przypadku pozostałych endotelin, co może przemawiać za narastaniem mechanizmów naczynioskurczowych w przebiegu reperfuzji. Wyniki badań były zbieżne z danymi z literatury, gdzie udowodniono rolę skurczu naczyń w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym a w konsekwencji rozwoju ostrej martwicy cewek nerkowych (ATN) i opóźnionego podjęcia czynności przez graft (DGF).

Osiągnięciem autora jest wykazanie, że w/w proces rozpoczyna się już we wczesnym okresie reperfuzji. Badanie wykazało, że po 30 minutach reperfuzji stężenie ET-2 jest statystycznie istotnie wyższe w grupie nerek przechowywanych w statycznym zimnym niedokrwieniu, z podobną tendencją w przypadku pozostałych endotelin. Wyniki uzyskane przez habilitanta są zgodne z innymi wynikami wykazującym korzystne efekty stosowania pompy perfuzyjnej w ograniczaniu negatywnych konsekwencji uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego poprzez m.in. ograniczanie częstości występowania DGF. Habilitant sugeruje na podstawie swoich wyników, iż ten korzystny wpływ pompy perfuzyjnej może być tłumaczony poprzez ograniczanie naczynioskurczowego działania endotelin. W swoich badaniach wykazał również, że po 30 minutach reperfuzji dochodzi do statystycznie istotnego spadku stężenia IL-18, z podobną tendencją w przypadku NGAL. Obserwacje te mogą wskazywać na potwierdzenie hipotezy, iż procesy uszkodzające i stan zapalny odgrywają większą rolę w okresie poprzedzającym reperfuzję a markery narosłe w tym czasie są wypłukiwane z nerki po przywróceniu krążenia krwi. Badanie nie wykazało istotnych

różnic w stężeniach IL-18 i NGAL w odniesieniu do metody przechowywania nerek. W tej pracy dokonano obserwacji, że mniejszy spadek stężenia IL-18 w grupie nerek przechowywanych w pompie perfuzyjnej korelował z gorszymi parametrami funkcjonowania nerki (diureza, kreatynina, mocznik, GFR). Podobna zachowywało się stężenie ET-2 w 30 minucie reperfuzji. Dokonano również niespodziewanej obserwacji. Relatywny wzrost ET-1 w trakcie 30 minut reperfuzji i wyższe stężenie po tym czasie korelowały z pozytywnym wpływem na parametry funkcjonowania nerki (diureza, kreatynina, mocznik, GFR, potas).

Kolejna 3 praca (*Assessment of oxidative stress markers in hypothermic preservation of transplanted kidneys. Antioxidants (Basel) 2021 : vol. 10, nr 8, id. art. 1263, 33 s*) dotyczyła oznaczania markerów stresu oksydacyjnego. Oznaczono aktywność wybranych markerów: katalazy (CAT), dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationowej (GPX), reduktazy glutationowej (GR), transferazy glutationowej (GST), glutationu (GSH), substancji reagującej z kwasem tiobarbiturowym (TBARS), dialdehydu malonowego (MDA). Badania wykazały, że grupa nerek przechowywana w statycznym zimnym niedokrwieniu charakteryzowała się statystycznie istotnie wyższą aktywnością peroksydazy glutationowej (GPX) oraz wyższym stężeniem dialdehydu malonowego (MDA), co może przemawiać za większym stresem oksydacyjnym, do którego dochodzi w fazie niedokrwiennej uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego. W tejże pracy dokonano analizy parametrów funkcjonowania nerek (mocznik, kreatynina, sód, potas, diureza) w kolejnych pomiarach po przeszczepieniu, w tym w terminie odległym. Zaobserwowano statystycznie istotną poprawę funkcji graftu w kolejnych dniach, co nie było niespodziewane. Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w dynamice tej poprawy między badanymi grupami. Wyjątkiem było stężenie mocznika. W grupie statycznego zimnego niedokrwienia było ono statystycznie istotnie wyższe. W połączeniu z zaobserwowaną tendencją do wyższych stężeń kreatyniny i potasu, przemawiało to za korzystnym wpływem pompy perfuzyjnej na ograniczanie negatywnych czynników działających w czasie zimnego niedokrwienia a tym samym wpływającym pozytywnie na funkcję narządu. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami na odległą funkcję nerki. Istotnym elementem analizy były mapy termiczne (heatmap), które scalały liczne macierze korelacji między parametrami funkcjonowania nerki a markerami stresu oksydacyjnego.

Podsumowując, w tej pracy habilitant wykazał, że stres oksydacyjny jest udziałem nie tylko reperfuzji, ale również może posiadać swoją komponentę pochodzącą z okresu przechowywania narządu, składającego się na niedokrwiennej fazę uszkodzenia

niedokrwienno-reperfuzyjnego. Wykazał ponadto, że istnieją różnice między badanymi grupami w zakresie poziomu markerów stresu oksydacyjnego, parametrów funkcji nerki oraz liczebności krwinek. Wyniki badania wskazują, iż pompa perfuzyjna korzystnie wpływa na poprawę wyników przeszczepiania nerki, odpowiada za znaczną redukcję kwasicy wewnątrz narządu oraz może odpowiadać za zmniejszenie nasilenia stresu oksydacyjnego w badanym przedziale czasowym.

Czwarta ostatnia z cyklu jest to pracą poglądową (*Biomarkers and mechanisms of oxidative stress - last 20 years of research with an emphasis on kidney damage and renal transplantation. Int. J. Mol. Sci. 2021 : vol. 22, nr 15, id. art. 8010, 28 s*)

Stanowi ona podsumowanie dotychczasowych prac nad zagadnieniem stresu oksydacyjnego w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym. Przedstawiono dowody na rolę stresu oksydacyjnego w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym, zapaleniu i uszkodzeniu zdrowej nerki. Kolejno sklasyfikowano i opisano biomarkery stresu oksydacyjnego, które raportowane były w literaturze w okresie minimum ostatnich 20 lat. Dokonano ich podziału na grupy względem ich pochodzenia.

Wykazano, że badania nad stresem oksydacyjnym są wciąż aktualne a nowe odkrycia w tym zakresie stwarzają wiele możliwości interwencji medycznych w leczeniu i profilaktyce, w tym także w transplantologii.

Podsumowując cykl prac stanowiących szczególne osiągnięcia jest to kontynuacja i podsumowaniem wieloletnich badań habilitanta. Wyniki uzyskane w badaniach wskazują na dużą rolę i przydatność stosowania pompy perfuzyjnej w zapobieganiu powikłaniom po transplantacji nerki i znacznemu obniżeniu ryzyka problemów w okresie niedokrwienno-perfuzyjnym.

Podsumowanie

Dorobek naukowy Habilitanta przedstawiony jako szczególne osiągnięcie naukowe jak i pozostały można niewątpliwie uznać za znaczący, wartościowo poznawczy o potencjalnie dużym znaczeniu praktycznym. Uwzględniając szczególne osiągnięcie oraz całokształt dorobku naukowego zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z wnioskiem o dopuszczenie doktora nauk medycznych Karola Tejchmana do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Jacek Matyszkowski
Specjalista I stopnia, Internista
Kliniczny, Choroby wewnętrzne
704965