



UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM

WYDZIAŁ LEKARSKI

Katedra Chorób Wewnętrznych

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Tomasz Stompor

ul. Żołnierska 18, 10-5610 Olsztyn

Tel.: 89 5386373 Fax: 89 5386550 e-mail: stompin@mp.pl tomasz.stompor@uwm.edu.pl

Olsztyn, 31 stycznia 2022

Recenzja

pracy habilitacyjnej i dorobku naukowego dr med. Karola Tejchmana

Dr med. Karol Tejchman ukończył studia medyczne w Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w roku 2003. Jego rozwój zawodowy przebiegał dwutorowo: była to zarówno praca z Pacjentami, operowanie i specjalizowanie się (kolejno - w chirurgii ogólnej [2011], transplantologii klinicznej [2014] oraz chirurgii onkologicznej [rozpoczęta]), jak i inspirowana doświadczeniem klinicznym praca naukowa. Dziewiętnaście lat, jakie upłynęły od ukończenia studiów do złożenia pracy habilitacyjnej pozwoliło na wypracowanie dorobku naukowego, liczącego 18 publikacji pełnotekstowych posiadających *impact factor* (łączny *impact factor* to 34.935, a liczba punktów MNiSW 600); dodatkowo autor posiada w swoim dorobku prace poglądowe i opisy przypadków, zwiększające punktację Jego sumarycznego dorobku do 42.951 *impact factor* i 862 punktów MNiSW). Publikacje zostały zacytowane 133 razy wg bazy Web of Science i 151 razy wg bazy Scopus; wg obu wymienionych baz H-indeks wyniósł „6”. Na osiągnięcie naukowe zatytułowane „Wpływ uszkodzenia niedokrwienno – reperfuzyjnego, w tym stresu oksydacyjnego, na funkcjonowanie nerki po przeszczepieniu” składa się cykl czterech publikacji (trzy oryginalne, jedna poglądowa), w których Dr Tejchman jest pierwszym autorem, a ich łączny IF wynosi 19.382. Oznacza to, że dorobek przed habilitacją, ale po wyłączeniu osiągnięcia naukowego wchodzącego w skład cyklu ma wartość IF wynoszącą 23.569.



WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM
UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

Dziekanat

al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

tel. 89 524 61 01 wf@uwm.edu.pl

fax 89 524 55 22 www.wf.uwm.edu.pl

Analiza przedstawionego dorobku pozwala stwierdzić, że Dr Tejchman bardzo wcześnie, bo już podczas studiów, zdecydował się na podjęcie pracy naukowej i równie wcześnie wybrał najbardziej inspirującą Go dziedzinę, którą stała się transplantologia kliniczna. Jako student uczestniczył co prawda w pracy dwóch kół naukowych (SKN przy Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej oraz SKN przy Klinice Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii), co mogłoby sugerować moment zawahania co do ostatecznego wyboru drogi przyszłego rozwoju, jednak z Jego dalszej biografii zawodowej wynika, że wahanie to nie trwało długo i zwyciężyła transplantologia. Kandydat kończył studia posiadając w dorobku 10 doniesień zjazdowych i publikacji, które powstały podczas pracy w obu SKN.

Rok 2004 to dla Kandydata data rozpoczęcia studiów doktoranckich w macierzystej Uczelni oraz specjalizacji z chirurgii ogólnej. W tym samym czasie zaczął jako praktyk brać udział w zabiegach przeszczepiania nerek, a jako młody naukowiec zajął się badaniami nad uszkodzeniem niedokrwiennie – reperfuzyjnym, stresem oksydacyjnym w trakcie reperfuzji nerki pobranej do przeszczepienia oraz możliwymi zależnościami pomiędzy tymi procesami i zaburzeniami równowagi kwasowo – zasadowej u biorcy. Za kluczową obserwację płynącą z badań, które stały się przedmiotem dysertacji doktorskiej (noszącej tytuł „Ocena czynności nerki przeszczepionej w zależności od dynamiki zaburzeń równowagi kwasowo – zasadowej w okresie reperfuzji”) uznać należy wykazanie wpływu procesów zachodzących w trakcie reperfuzji na równowagę kwasowo – zasadową u biorców. Z kolei na zjawiska wyzwalane procesem reperfuzji wpływ miały warunki przechowywania nerki przed przeszczepieniem (ta ostatnia obserwacja jest bardzo ważna, ponieważ stanowiła punkt wyjścia do dalszych badań, które m.in. stały się przedmiotem cyklu prac przedstawionych jako osiągnięcie w niniejszym postępowaniu). Trzy publikację pełnotekstowe oraz 7 doniesień kongresowych to – obok samej pracy doktorskiej – bibliometryczny efekt opisanych badań. Doktorat został obroniony w roku 2010, przy czym z treści autoreferatu nie jest dla mnie jasne, czy miał on charakter monografii (zapewne), czy też doktoratu „z publikacji”. Autor uzyskał stopień naukowy doktora na rok przed uzyskaniem tytułu specjalisty chirurgii.

Cykl prac stanowiących podstawę do wszczęcia niniejszego postępowania powstał jako rezultat dalszych badań, inspirowanych wynikami z doktoratu. Krótkookresowe jak i odległe losy nerki przeszczepionej zależą od bardzo wielu czynników, z których najważniejsze

to: czynniki zależne od dawcy (stan zdrowia dawcy, dawca żywy vs zmarły po śmierci mózgu vs zmarły po zatrzymaniu krążenia, optymalny vs marginalny i inne), stan zdrowia biorcy, czas oczekiwania na przeszczepienie (czas dializowania, przeszczepienie wyprzedzające), sposób i czas przechowywania narządu od pobrania do przeszczepienia, zgodność immunologiczna pomiędzy dawcą i biorcą, ewentualne wystąpienie ostrego odrzucania, „siła” immunosupresji, wystąpienie powikłań chirurgicznych, infekcyjnych i wiele innych. Autor w swoich poszukiwaniach w sposób szczególny zajął się wpływem jednego z wymienionych czynników, a mianowicie sposobu przechowywania nerki pomiędzy jej pobraniem i przeszczepieniem. Doktor Tejchman wykazał, że przechowywanie nerki zarówno w statycznym zimnym niedokrwieniu, jak i przy użyciu pompy perfuzyjnej wywołuje kwasicę w przechowywanym narządzie (czego wykładnikiem był spadek pH w pobieranym z żyły nerkowej bezkomórkowym perfuzacie), ale proces ten był znacznie mniej nasilony przy przechowywaniu w perfuzji. To właśnie technika przechowywania (perfuzyjna vs statyczna), a nie rodzaj zastosowanego płynu prezerwującego czy nawet czas zimnego niedokrwienia, decydował o nasileniu kwasicy. Sama kwasica metaboliczna indukowana procesem przechowywania nie miała jednak ani natychmiastowych skutków dla pacjentów, jak i nie wpływała na odległe losy nerek i przeszczepów. Mój krytyczny komentarz do badań składających się na doktorat, do publikacji nr 1 z cyklu (*Transplant Proc.* 2022; 52: 2036 – 2042) oraz dwóch doniesień zjazdowych to pewien niedosyt wynikający z braku odpowiedzi na pytanie o wymiar praktyczny badań.

Porównanie par nerek przechowywanych w różny sposób pomiędzy pobraniem i przeszczepieniem (pompa perfuzyjna vs przechowywanie w statycznym zimnym niedokrwieniu) to model badawczy wykorzystany także w badaniach będących podstawą napisania drugiej z cyklu prac (*Biomedicines* 2021; 9: 419). W projekcie tym Autor i współpracownicy postanowili zbadać panel biomarkerów opisujących wczesne (subkliniczne) uszkodzenie nerki po reperfuzji (do tego celu posłużyła lipokalina związana z gelatyną neutrofilii; NGAL) oraz aktywność procesu zapalnego (w tym celu oznaczani interleukinę 18). Ponadto oznaczono 3 izoformy endoteliny (ET-1, -2 i -3), których uwalnianie mogłoby odzwierciedlać stopień wazokonstrykcji w grafacie (ET-1 jest uznawana za hormon o najsilniejszym działaniu wazokonstrykcyjnym spośród wszystkich znanych substancji fizjologicznych). Stężenie opisanych biomarkerów mierzono we krwi z żyły nerkowej w

pierwszej i 30 minucie po reperfuzji. Uzyskane wyniki korelowano z rutynowo oznaczanymi w monitorowaniu biorców przeszczepów parametrami biochemicznymi. Opisany model badawczy potwierdził hipotezę nefroprotekcijnego działania pompy perfuzyjnej poprzez wykazanie różnicy pomiędzy stężeniami ET-2 w 30 minucie reperfuzji pomiędzy dwoma metodami przechowywania narządu – stężenie ET-2 było w tym punkcie czasowym wyższe u w nerkach przechowywanych w niedokrwieniu statycznym. W odniesieniu do ogółu analizowanych biomarkerów odnotowano, że stężenia wszystkich trzech izoform endoteliny rosną wraz z czasem po reperfuzji, podczas, gdy stężenia IL-18 i NGAL spadają. Stężenia IL-18 i NGAL w pierwszej i trzydziestej minucie pomiaru nie różniły się jednak pomiędzy sobą w nerkach przechowywanych statycznie lub z zastosowaniem perfuzji. Zmiany w stężeniu analizowanych biomarkerów wykazywały związek z parametrami oznaczonymi rutynowo, przy czym narastanie stężenia ET-1 wykazywało korzystny wpływ na parametry czynności nerek (w tym zwłaszcza: objętość moczu, stężenie kreatyniny i wartość GFR). Tę na pozór paradoksalną obserwację autorzy zinterpretowali jako wynik preferencyjnego oddziaływania endoteliny z receptorem ET-B, którego aktywacja wiąże się z rozkurczem naczyń oraz hamowaniem procesu zapalenia (efekty przeciwne to klasycznych działań przypisywanych endotelinie, pośredniczonych przez receptory ET-A). Ta elegancka hipoteza pozostała jednak w całości w sferze spekulacji, ponieważ zaproponowany model badawczy nie pozwalał na jej potwierdzenie (np. w postaci określenia dystrybucji receptorów ET-A i ET-B w naczyniach tętniczych graftów). Warto pamiętać, że endoteliny mogą również działać autokrynnie, co oznacza, że ich efekt biologiczny nie musi korelować ze stężeniem zmierzonym we krwi.

Niezwykle ciekawe są założenia, metodyka i wyniki trzeciej z prac składających się na cykl osiągnięcia (*Antioxidants* 2021; 10: 1263). Również i w tym przypadku punktem wyjścia do analiz było porównywanie dwóch opisanych wcześniej metod przechowywania nerek przed przeszczepieniem. Tym razem przedmiotem zainteresowania grupy badaczy były biomarkery stresu oksydacyjnego oznaczane w erytrocytach zawartych w płynie konserwującym narządy podczas przechowywania, uzyskanych metodą wirowania (badano aktywność enzymów inaktywujących wolne rodniki tlenowe, stężenie glutationu oraz produktów peroksydacji lipidów). Na uwagę zasługuje bardzo precyzyjna i zaawansowana metodyka laboratoryjna, w tym między innymi walidacja zastosowanych metod pomiaru w materiale zamrożonym poprzez porównanie wyników z tymi, jakie uzyskano w świeżych

próbkach. Także i w tym przypadku wyniki badań wymienionych powyżej biomarkerów analizowano w kontekście rutynowych badań biochemicznych wykorzystywanych w codziennym monitorowaniu biorców przeszczepów oraz wybranych parametrów opisujących losy pacjentów i nerek przeszczepionych. Za najdonioślejszy wynik opisanych prac uważam wykazanie, że przechowywanie w statycznym niedokrwieniu (w porównaniu do zastosowania perfuzji) nasilało stres oksydacyjny w fazie niedokrwienia. Korelacje pomiędzy wskaźnikami opisującymi stres oksydacyjny i parametrami ocenianymi w praktyce okazały się jednak niejednoznaczne i trudne do interpretacji. Analogicznie, nie udało się wykazać jednoznacznych zależności pomiędzy badanymi biomarkerami i subpopulacjami leukocytów we krwi obwodowej biorców.

Podsumowując cykl prac oryginalnych, należy wskazać na ich tematyczną integralność, konsekwencję w zadawaniu pytań badawczych i wnikliwość w poszukiwaniu odpowiedzi. O nowatorstwie badań naukowych nie zawsze decyduje uzyskanie jednoznacznych wyników – czasem zadanie nowych, intrygujących pytań jest równie istotne i pozwalając wyznaczać nowe szlaki poszukiwań.

W kontekście omówionych powyżej publikacji oryginalnych pracę pogładową należałoby potraktować jako materiał uzupełniający. W przypadku pracy dr Tejchmana i wsp. (*Int J Mol Sci.* 2021; 22: 8010) jest to jednak liczące 26 stron kompendium wiedzy na temat stresu oksydacyjnego zawierające 3 kolorowe, starannie wykonane ryciny przedstawiające źródła i mechanizmy powstawania wolnych rodników tlenowych (ROS), ich efekty tkankowe nerkach, mechanizmy obrony przed stresem oksydacyjnym, opis szlaków sygnałowych, w które zaangażowane są ROS. W kolejnych, niezwykle szczegółowych tabelach scharakteryzowano zarówno poszczególne ROS i efekty ich oddziaływania (Tabela 1), poszczególne produkty oksydacji wraz z ich efektami biologicznymi (Tabele 3 i 4), oraz mechanizmy obrony organizmów żywych przed stresem oksydacyjnym (Tabela 2). Intrygująca i chyba widziana przeze mnie po raz pierwszy jest wizualizacja zainteresowań kolejnymi obszarami badań nad stresem oksydacyjnym w biologii i medycynie w ogóle w zestawieniu z transplantologią, w postaci sąsiadujących ze sobą histogramów. Tekst zawiera dokładne omówienie poruszonych w pracy tematów i jest napisany w pełen erudycji, błyskotliwy sposób (Autorzy wspominają na przykład o tlenku azotu jako „cząsteczce roku 1992” oraz przypominają o Nagrodzie Nobla przyznanej w zawiązku z jego opisaniem).

Podchodząc początkowo z pewną rezerwą do faktu umieszczenia pracy poglądowej w cyklu, w trakcie jej lektury nabrałem przekonania, że było to nie tylko właściwe, ale wręcz konieczne.

Podsumowując ocenę pracy habilitacyjnej stwierdzam, że składa się na nią cykl czterech tematycznie spójnych publikacji, mających wspólną myśl przewodnią i w istotny sposób poszerzających współczesną wiedzę na temat wpływu stresu niedokrwiennie – perfuzyjnego związanego z pobraniem i przechowywaniem nerki do przeszczepienia i dostarcza argumentów na rzecz przewagi metod z zastosowaniem perfuzji. Prowadząc badania własne Autor stał się autorytetem w dziedzinie stresu oksydacyjnego, czego dowodem jest zamykająca cykl praca poglądowa. Na podkreślenie zasługuje fakt, że – poza pracą pierwszą posiadającą stosunkowo niską punktację wyrażoną IF – pozostałe oscylują wokół budzącej respekt wartości 6.

Jak wspomniano powyżej, obok opisanego powyżej głównego nurtu badań Dr med. Karol Tejchman podejmował w swojej pracy także szereg innych tematów, pozostając jednak w obszarze transplantologii i chirurgii transplantacyjnej. Za szczególnie istotne uznaję oparte na doświadczeniach własnych opisy powikłań chirurgicznych po transplantacji (w tym zwłaszcza u pacjentów z wielotorbielowością nerek dziedziczną autosomalnie dominująco). Ciekawe są także badania z udziałem Autora nad wpływem polimorfizmów genów kodujących wybrane cytokiny na losy nerek przeszczepionych oraz analizy zależności pomiędzy obrazem tzw. biopsji zerowej i dalszym przebiegiem po transplantacji. Za ważne i odkrywcze uznaję także publikacje z udziałem Autora, w których badano zjawisko mikrochimeryzmu po transplantacji oraz rolę różnych subpopulacji komórek uczestniczących w procesach odpowiedzi immunologicznej w procesach odrzucania, regeneracji graftu oraz tolerancji immunologicznej.

Uzupełnieniem publikacji pełnotekstowych są liczne doniesienia zjazdowe, które zostały przedstawione w formie prezentacji ustnych lub plakatowych na krajowych i zagranicznych zjazdach towarzystw transplantacyjnych i chirurgicznych. Z satysfakcją należy odnotować, że Autor – na początku swojej biografii naukowej zaangażowany w pracę studenckich kół naukowych – obecnie wspiera działalność naukową Studentów w roli Opiekuna prac.

Dowodem uznania dla działalności i dorobku naukowego Kandydata są dwie Nagrody Zespołowe III stopnia Rektora Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Biografia naukowa Dr Tejchmana wskazuje także na Jego zainteresowania zawodowe wykraczające poza główny, omówiony w niniejszej recenzji nurt aktywności. Mam tu na myśli zaangażowanie w pracę zespołu żywieniowego, rozpoczęcie specjalizacji z chirurgii onkologicznej, zainteresowania chirurgią robotyczną oraz prowadzone w modelach zwierzęcych, we współpracy z Zachodniopomorskim Uniwersytetem Technologicznym eksperymenty nad zastosowaniem nowych, utwardzanych promieniowaniem UV polimerami do leczenia przepuklin.

Pani Przewodnicząca Rady Dyscypliny, Panie i Panowie, Członkowie Rady, monotematyczny cykl przedstawionych do recenzji publikacji oraz całość dorobku Dr n. med. Karola Tejchmana są przykładem spójnego i konsekwentnie realizowanego rozwoju naukowego, w którym rozległa wiedza teoretyczna i solidny warsztat naukowy łączą się z potencjalnymi zastosowaniami praktycznymi uzyskanych wyników. Uzyskany dorobek stanowi solidną podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

W podsumowaniu, wnikliwa analiza treści pracy habilitacyjnej i całokształtu dorobku naukowego upoważnia mnie, aby zwrócić się do Pani Przewodniczącej i Rady Dyscypliny z wnioskiem o dopuszczenie Dr n. med. Karola Tejchmana do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. med. Tomasz Stompór



Kierownik

Katedry Chorób Wewnętrznych oraz

Kliniki Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Warmińsko – Mazurski w Olsztynie