Warszawa 15.05.2018

Dr hab. n. med. Tomasz Rywik

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii

Instytut Kardiologii

Alpejska 42

04-628 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lekarz Marty Marcinkiewicz-Siemion p.t

„Znaczenie i przydatność kliniczna oceny profilu metabolitów w surowicy krwi u pacjentów z niewydolnością serca"

Promotor:
Prof. dr hab. n. med. Karol Adam Kamiński

Niewydolność serca stanowi złożony zespół kliniczny i pomimo znaczącego postępu w rozumieniu patofizjologii niewydolności serca, a także postępów w leczeniu tej populacji chorych, rokowanie w tej chorobie jest nadal niepomyślne. W ostatnich kilkudziesięciu latach obserwowaliśmy zmieniające się koncepcje postrzegania modelu niewydolności serca, począwszy od koncepcji modelu sercowo-nerkowego, poprzez sercowo-naczyniowy, aż do obowiązującej przez ostatnie lata koncepcji neurohormonalnej w połączeniu z aktywacją układu cytokin. Sposób pojmowania niewydolności serca determinował oczywiście poszukiwania skutecznych metod farmakologicznych. Niemniej, przez ostatnich kilkanaście lat,

poza ARNI, nie wprowadzono do leczenia tej populacji chorych żadnych nowych preparatów istotnie modyfikujących rokowanie. Co więcej, wszystkie próby poszukiwania nowych sposób interwencji ukierunkowanych na modyfikację znanych mechanizmów patofizjologicznych kończyły się co najwyżej efektem neutralnym. Nie można zatem wykluczyć, że dostępne obecnie strategie leczenia, których celem jest modyfikacja aktywacji neurohormonalnej, osiągnęły punkt krytyczny. Ponadto należy uwzględnić fakt, że dalsze obniżanie ciśnienia tętniczego w niewydolności serca z dysfunkcją skurczową za pomocą leków naczyniorozszerzających może zwiększać ryzyko uszkodzenia miokadium oraz hipoperfuzji narządów wewnętrznych.

W związku z tym, niezbędne jest badanie nowych mechanizmów pogłębiających naszą wiedzę o przemianach zachodzących w niewydolności serca, w tym zaburzeniach metabolizmu mięśnia sercowego, które potencjalne mogą stanowić również cel interwencji terapeutycznej. W tę koncepcję doskonale wpisuje się rozprawa doktorska Marty Marcinkiewicz-Siemion.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu dwóch prac, jednej pracy poglądowej oraz jednej pracy oryginalnej. Praca poglądowa stanowi doskonałe wprowadzenie do zagadnień, którym poświęcona jest właściwa praca oryginalna, stanowiąca podsumowanie wyników badania prowadzonego przez Doktorantkę. Obie te pracy zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych i tworzą logiczny ciąg, dotyczący nowatorskiego podejścia do diagnostyki zmian patofizjologicznych zachodzących w niewydolności serca.

W prezentowanych publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a także dodatkowo była kierownikiem grantu naukowego, który stanowił podstawę prezentowanych publikacji. W załączniku wykazano dominujący udział Doktorantki w przygotowywaniu opublikowanych prac z jednoczesnym oświadczeniem współautorów o wyrażeniu zgody na wykorzystanie prezentowanych danych w ramach przygotowanej rozprawy doktorskiej.

Struktura i podział treści pracy doktorskiej nie budzą zastrzeżeń. Praca zawiera: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, skrótowe zestawienie dorobku naukowego Doktorantki, omówienie prac składających się na rozprawę doktorska z wyszczególnieniem wstępu, celów, materiału i metodyki, wyników, wniosków, zestawienie stosowanych skrótów oraz kopię dwóch opublikowanych

prac. Całość rozprawy jest zredagowana starannie, napisana w sposób przejrzysty wskazujący na głęboką znajomość przez Autorkę opisywanej tematyki.

We wstępie pracy Autorka w sposób przejrzysty omawia mechanizmy zaburzeń metaboliczno/energetycznych w niewydolnym sercu wskazując jednocześnie na konieczność poszukiwania nowych metod analitycznych i nowych czynników ryzyka, które umożliwiłyby w pełniejszym stopniu prześledzenie molekularnych etapów rozwoju choroby. Pomimo wielu przeprowadzonych dotychczas badań poświęconych zaburzeniom metabolizmu w przebiegu niewydolności serca nie dysponujemy jednoznaczną odpowiedzią na zasadnicze pytanie, czy obserwowane zmiany w wykorzystywaniu przez niewydolny mięsień zasobów energetycznych są przyczyną czy też następstwem choroby. W tym aspekcie pokreślone zostaje znaczenie genomiki funkcjonalnej pozwalającej na kompleksowe podejście do zmian ogólnoustrojowych zachodzących w niewydolności serca, a tym samym metabolomiki, umożliwiającej prześledzenie zmian na poziomie komórkowym. Takie podejście umożliwia pełniejsze poznanie zmian zachodzących w procesach metabolicznych, a tym samym może stać się w przyszłości podstawą nowych strategii leczenia lub oceny skuteczności danej interwencji. Doktorantka trafnie zauważa, że strategie badań oparte jedynie na ocenie pojedynczych zaburzeń metabolicznych uniemożliwiają jednoznaczną ocenę zachodzących zjawisk. W tej części pracy przedstawione i omówione również techniki stosowane w metabolomice. Jedną z nich jest tzw. metaboliczny „odcisk palca" co stanowi zasadniczy element pracy oryginalnej. Strategia ta poprzez ograniczenie do określonej grupy związków, umożliwia profilowanie metabolitów z zakresu danego szlaku metabolicznego, a także w odniesieniu do konkretnego związku chemicznego. Całość wstępu została przedstawiona bardzo przejrzyście, a praca poglądowa będąca uzupełnieniem tej części rozprawy w sposób niezwykle interesujący przedstawia omawiane zagadnienia wskazując na głęboka wiedzę i doskonałe przygotowanie merytoryczne Doktorantki.

Przedstawione cele i założenia pracy są spójne z zarówno z tematem rozprawy jak również z załączonymi publikacjami.

Przedstawiono 2 cele szczegółowe

- Identyfikacja i walidacja zmian zachodzących w profilu metabolitów w surowicy krwi pacjentów z stabilną przewlekłą niewydolnością serca.
- Analiza związku zmian zachodzących w zakresie intensywności poszczególnych metabolitów w surowicy krwi z stanem klinicznym pacjentów z stabilną przewlekłą niewydolnością serca.

W części materiał i metody w sposób zwięzły omówiono kryteria włączenia i wyłączenia, zakres przeprowadzonych badań diagnostycznych, a także charakterystykę badanej populacji i grupy kontrolnej. Zaplanowane analizy statystyczne są adekwatne dla zakładanych celów badania.

Wyniki prezentowane w pracy oryginalnej, będącej zasadniczym elementem rozprawy doktorskiej odpowiadają na cele pracy. Doktorantka na podstawie przeprowadzonych analiz wykazała istotnie niższe intensywności fosfatydylocholiny (PC 34:4; 36:5), lizofosfatydylocholiny (lyso-PC 14:0;15:0; 18:0; 18:2; 20:3) oraz lizofosfatydyloetanolaminy (lyso-PE 18:1;18:2) w grupie osób z niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną. Stopień nasilenia zmian związany był z zaawansowaniem niewydolności serca, a także był istotnie większy u chorych z etiologią niedokrwienną. Dodatkowo większy niedobór zidentyfikowanych fosfolipidów w odniesieniu do grupy kontrolnej korelował z niższym stężeniem cholesterolu całkowitego, upośledzoną czynnością nerek, z parametrami czynnościowymi wydolności fizycznej oraz parametrami odzwierciedlającymi obwodowy, tlenowy metabolizm kwasów tłuszczowych. Dodatkowo przedstawiono także zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi a stopniem niedoboru analizowanych fosfolipidów.

Prezentacja wyników została przeprowadzona w sposób adekwatny odpowiadający na przedstawione na początku cele szczegółowe. W kontekście przeprowadzonych analiz interesujące wydawałoby się przeprowadzenie analizy krokowej i analizy wielu zmiennych dla całej populacji badania (łącznie niewydolności serca i grupy kontrolnej) z wymuszeniem utrzymania w modelu zmiennej różnicującej na niewydolność serca vs grupa kontrolna. Dodatkowo, co nie jest absolutnie zarzutem, a raczej uzupełnieniem prezentowanej pracy, nie podano częstości występowania różnych etiologii niewydolności serca, co wydaje się uzasadnione zwłaszcza w kontekście poszukiwania związku obserwowanych zaburzeń metabolicznych z

etiologia niedokrwienną. Podana częstość występowania choroby niedokrwiennej nie jest jednoznaczna z taką etiologią niewydolności serca.

Dyskusja wyników w pracy oryginalnej została przedstawiona w kontekście aktualnego piśmiennictwa światowego (wskazując na doskonałą znajomość prezentowanego zagadnienia) oraz z krytyczną analizą uzyskanych danych. Przedstawione wnioski zostały sformułowane prawidłowo i odzwierciedlają uzyskane wyniki.

W mojej opinii prezentowane opracowanie, będące podstawą przewodu doktorskiego lekarz Marty Marcinkiewicz-Siemion zostało dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Niewątpliwie stanowi nowatorskie i niezwykle interesujące spojrzenie na zmiany patofizjologiczne zachodzące w przebiegu niewydolności serca. Wysoka wartość merytoryczna uzyskanych wyników i doskonała znajomość prezentowanego zagadnienia została potwierdzona przez publikację zarówno pracy poglądowej jak i oryginalnej w renomowanych czasopismach naukowych.

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele pracy doktorskiej zostały przez Autorkę przejrzyście i trafnie sformułowane. W publikacjach składających się na rozprawę doktorska przeprowadzono w sposób właściwy analizę literatury światowej oraz aktualnego stanu wiedzy, co świadczy o doskonałej wiedzy i przygotowaniu merytorycznym Autorki.

Stwierdzam zatem, że powierzona mi do oceny dysertacja na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny Marty Marcinkiewicz-Siemion spełnia wymogi określone w art. 31 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym

- ☐ stanowi autorskie i samodzielne rozwiązanie aktualnego problemu badawczego,
- ☐ jest należycie opracowana zarówno pod względem merytorycznym, jak i formalnym,
- ☐ ma nowatorską wartość poznawczą,
- ☐ dowodzi niewątpliwej znajomości przedstawianej przez Doktorantkę dziedziny.

W związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie lek Marty Marcinkiewicz-Siemion do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczna prezentowanej dysertacji wnioskuję o wyróżnienie prezentowanej pracy.

Z wyrazami szacunku

Tomasz Rywik

Dr hab.med. Tomasz Rywik