Warszawa 29/05/2016

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Katarzyny Ptaszyńskiej-Kopczyńskiej pt.: Regulacja odpowiedzi zapalnej u pacjentów z niewydolnością serca w zależności od stanu klinicznego z uwzględnieniem leczenia resynchronizującego.

Niewydolność serca, a szczególnie niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (*ang. heart failure with reduced ejection fraction* - HF-REF) stanowi istotny problem ze względu na starzenie się społeczeństwa, oraz dużą częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego prowadzących do HF-REF, jak również z uwagi na poprawę skuteczności leczenia tych chorób i zmniejszenia śmiertelności pacjentów. Leczenie HF-REF oparte jest na identyfikacji i ewentualnej korekcie schorzeń leżących u podłoża HF-REF oraz na równoległym zastosowaniu szeregu farmaceutyków ukierunkowanych na główne szlaki aktywacji neurohormonalnej (inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityki, inhibitory receptora mineralokortykoidowego czy inhibitory neprilizyny), czego efektem jest znacząca poprawa przeżycia w tej grupie chorych.

U pacjentów u których leczenie farmakologiczne nie w pełni jest wystarczające, kolejną opcją terapeutyczną w grupie chorych z HF-REF wraz z współwystępującymi zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego jest terapia resynchronizująca (*ang. cardiac resynchronization therapy* – CRT). Zastosowanie tej metody u większości pacjentów wiąże się korzystnym wpływem na odwrócenie procesu przebudowy. Niestety nie wszyscy chorzy odnoszą spodziewaną korzyść z tej formy leczenia. Dlatego też istotna jest ocena przyczyn niesatysfakcjonującej odpowiedzi, co w dalszym etapie umożliwi lepszą kwalifikację chorych do tej formy inwazyjnej terapii.

Zjawisko aktywacji zapalnej ma bezpośredni i pośredni wpływ na mięsień sercowy jak również powoduje uszkodzenie systemowe, a poza rolą czynnika sprawczego może też pełnić

funkcję prognostyczną. Jednak wśród ocenianych wskaźników stanu zapalnego oceniane jest zwykle – białko C-reaktywne (*ang. C-reactive protein* - CRP), które wyraża uogólnioną aktywację zapalną bez swoistości wobec konkretnego układu bądź narządu. Pomimo brak swoistości białko to będąc markerem zapalenia, jest niezależnym czynnikiem złego rokowania, również w grupie chorych leczonych terapią resynchronizującą.

W przedstawionej pracy Doktorantka poza podstawowym panelem oznaczeń stosowanych w niewydolności serca (BNP, CRP, morfologia, Na, K, kreatynina, kwas moczowy, profil lipidowy), w poszukiwaniu przyczyn niesatysfakcjonującej odpowiedzi na terapię resynchronizującą, stosuje znacznie bardziej wyrafinowane markery. W pracy skupia się na ocenie różnych cytokin wchodzących we wzajemne interakcje formujących tzw. „sieć cytokin".

Z powyższych powodów, licząc na rozwianie wątpliwości dotyczących niewydolności serca, terapii resynchronizujacej, w powiązaniu z oceną czynników prozapalnych z dużym zainteresowaniem podszedłem do lektury i oceny dysertacji doktorskiej lek. Katarzyny Ptaszyńskiej-Kopczyńskiej.

Rozprawa doktorska ma objętość 71 stron, a składa się z wzajemnie uzupełniających się części. Sama praca jest kwintesencją przeprowadzonych badań, to 22 strony charakteryzujące aktywację wybranych parametrów zapalnych w grupie chorych z niewydolnością serca. Doktorantka uwzględniła również wpływ ocenianych parametrów zapalnych na odpowiedź na terapię resynchronizującą. Praca ta uzupełniona jest 3 publikacjami (1 praca poglądowa, 2 prace oryginalne) włączonymi do rozprawy doktorskiej z łącznym Impact Factor 4,694 (Punktacja MNiSW 56 punktów)> publikacje te stanowią naturalne i bardzo ciekawe uzupełnienie.

Celem pracy jest wyjaśnienie roli wybranych mediatorów zapalnych u pacjentów z HF-REF w oparciu o wybrane badania czynnościowe, obrazowe i biochemiczne. W celach szczegółowych pracy autorka postanowiła ocenić w grupie chorych z HF-REF zmiany ekspresji substancji związanych z przekaźnictwem IL-6: interleukiny 6, sgp130 oraz sIL-6R. Podjęła się również oceny związku szlaku sTWEAK i sCD163 w przewlekłej niewydolności serca z uwzględnieniem wpływu przewlekłych chorób towarzyszących. W oparciu o przeprowadzoną ocenę wstępną, w badanej grupie zaplanowano ocenę wpływu terapii resynchronizującej na

stan kliniczny pacjentów, uwzględniając substancje związane z przekaźnictwem IL-6 oraz ich rolę w odpowiedzi na terapię resynchronizującą w 6-miesięcznej obserwacji.

Do badań zostało włączonych 88 pacjentów z przewlekłą, stabilną, optymalnie farmakologicznie leczoną przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową poniżej 35% w II-III klasie czynnościowej wg NYHA o mieszanej etiologii HF-REF (choroba niedokrwienna serca - 58%, kardiomiopatia rozstrzeniowa - 42%). Spośród tych chorych, 45 osób (zgodnie z zaleceniami ESC) zostało poddanych wszczepieniu układu resynchronizującego. Wszyscy chorzy poddani zostali wnikliwej ocenie klinicznej uzupełnionej o ocenę parametrów zapalnych, przed oraz ponownie po 6 miesiącach terapii resynchronizującej.

Pośród parametrów prozapalnych Autorka skupiła się na zbadaniu dwóch osi sygnałowych. Jako pierwszy szlak zbadała przekaźnictwo IL-6, postrzeganej jako głównej cytokiny prozapalnej. Ocena obejmowała nie tylko stężenie IL-6, ale co szczególnie zasługuje na uwagę również złożony mechanizm je działania (związany z błoną komórkową receptor IL-6 - IL-6R, oraz glikoproteiny - gp130). Doktorantka oceniła postacie krążące - odpowiednio sIL-6R (*ang. soluble interleukin-6 receptor*) i sgp130 (*ang. soluble glycoprotein 130*), powstające w mechanizmie proteolitycznej obróbki receptorów zakotwiczonych w błonie komórkowej jak i alternatywnego cięcia mRNA.

Drugim ocenionym szlakiem sygnałowym był szlak prowadzący przez czynnik martwicy nowotworów induktor apoptozy (ang. *tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis* - TWEAK), należący do rodziny czynników martwicy nowotworu (*ang. tumor necrosis factor* - TNF) oraz jego receptor CD163 (*ang. soluble cluster of differentiation 163*). Wiązanie TWEAK do CD163 prowadzi do neutralizacji obu cząsteczek, stąd Doktorantka oznaczyła również stosunek sTWEAK do krążącej formy CD613.

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w sposób czytelny z dużym udziałem tabel i rycin. W swojej dysertacji doktorskiej lek. Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska stwierdziła, że w HF-REF wraz z ograniczeniem wydolności, zaburzeniami wysiłkowej wymiany gazowej dochodzi do zmian w regulacji odpowiedzi zapalnej. Pacjenci z HF-REF charakteryzują się wyższym stężeniem IL-6, niższym sIL-6R oraz obniżeniem stężenia sTWEAK. Co więcej przewlekłe choroby towarzyszące HFREF (m.in. nadciśnienie, cukrzyca,

choroba wieńcowa) sprzyjają zwiększonej ekspresji sTWEAK i sCD163 w surowicy i nasileniu biodostępności niezwiązanego sTWEAK do oddziaływania z receptorami błonowymi.
Z drugiej zaś strony zastosowanie terapii resynchronizującej wiąże się z poprawą stanu klinicznego oraz korzystną przebudową lewej komory u większości chorych z HF-REF leczonych CRT. Markerem niesatysfakcjonującej odpowiedzi na terapię resynchronizującą jest nasilenie aktywności IL-6 na drodze trans-signalingu.

Przedstawione wnioski pracy są odpowiedzią na założone cele. Szeroka dyskusja uzyskanych przez autorkę wyników przeprowadzona została w opublikowanych już pracach wymienionych poniżej. Została ona poprowadzona w sposób wskazujący na dobrą znajomość problemu. Autorka prezentuje najnowsze doniesienia (zarówno publikacje międzynarodowe, jak i również z piśmiennictwa polskiego) z zakresu tematu pracy, a w ich świetle komentuje i polemizując przedstawia wnioski z własnych badań.

Co niewątpliwie istotne i warte podkreślenia przedstawione powyżej nowatorskie wyniki zostały opublikowane w postaci 2 prac oryginalnych:

- *Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska, Anna Szpakowicz, Marta Marcinkiewicz-Siemion, Anna Lisowska, Ewa Waszkiewicz, Marcin Witkowski, Piotr Jakim, Bogdan Galar, Włodzimierz J. Musiał, Karol A. Kamiński.: Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. Archives of Medical Science, 2016; DOI: 10.5114/aoms.2016.58635.* ***IF – 2,030, MNiSW – 25***
- *2. Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska, Marta Marcinkiewicz-Siemion, Anna Lisowska, Ewa Waszkiewicz, Marcin Witkowski, Małgorzata Jasiewicz, Paula Mikłasz, Piotr Jakim, Bogdan Galar, Włodzimierz J. Musiał, Karol A. Kamiński.: Alterations of soluble TWEAK and CD163 concentrations in patients with chronic heart failure. Cytokine, 2016; 80: 7–12.* ***IF – 2,664, MNiSW – 25***

Niewątpliwie cennym uzupełnieniem i integralną częścią pracy doktorskiej jest opublikowana praca poglądowa:

- *Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska, Karol A. Kamiński, Włodzimierz J. Musiał.: Cytokiny jako mediatory stanu zapalnego w niewydolności serca. International Review of Allergology and Clinical Immunology in Family Medicine, 2016, in press.* ***MNiSW – 6***

Uwagi recenzenta:

Pierwszą z nich jest rodzaj przeprowadzonej oceny echokardiograficznej. W przeprowadzonej pracy nie oceniano parametrów rozkurczu lewej komory serca. Również pominięto pomiar wielkości czy ocenę funkcji, prawej komory serca, co u części chorych może mieć istotne znaczenie rokownicze.

Pewne ograniczenie badania może stanowić niezbyt wielka grupa badanych chorych. Natomiast moim zdaniem ciekawe było by prześledzenia dalszych losów badanych chorych z uwzględnieniem oceny markerów zapalenia. Być może kolejne etapy oceny np. 12, 24 i 36 miesięcy stanowiły by dodatkowe elementy przynosząc nowe wartości poznawcze.

Powyższe uwagi nie obniżają wartości pracy, są jedynie próbą przedstawienia niewielkich ograniczeń metodycznych pracy.

W posumowaniu, prace oceniam wysoko. Autorka objęła badaniami homogenną grupę chorych z HF-REF i zrealizowała założone cele pracy. Wyniki przeprowadzonych badań mają znaczenie zarówno poznawcze jaki praktyczne. Praca napisana jest starannie i przejrzyście. Praca jest unikalnym opracowaniem wyjaśniającym rolę wybranych mediatorów zapalnych u pacjentów z HF-REF, również w grupie leczonej stymulacją resynchronizującą.

Przedstawiona mi do recenzji praca odpowiada wymaganiom stawianym pracy doktorskiej. W mojej opinii recenzowana przeze mnie praca powinna zostać wyróżniona.

Wnioskuję do Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Katarzyny Ptaszyńskiej-Kopczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 28/05/2016

Przemysław Leszek

Prof. nadzw. IK
Dr hab. n. med. Przemysław Leszek
specjalista chorób wewnętrznych,
kardiolog
1361937