Centralny Szpital
Kliniczny MSWiA
w Warszawie

ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa,

Warszawa, dnia 16.08.2022 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Przemysława Chmielewskiego

pt. „Uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia rozstrzeniowa - charakterystyka kliniczna, rola biomarkerów, rokowanie "
wykonanej pod kierunkiem Prof. dr hab.n.med. Zofii T. Bilińskiej

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) jest chorobą o dużym znaczenia społecznym jak i ekonomicznym. DCM często dotyczy ludzi młodych i ogranicza ich aktywność zawodową i rodzinną. Może prowadzić do następstw klinicznych jak nagły zgon sercowy (30% zgonów z powodu DCM) czy schyłkowej niewydolności serca (70%), sprzyjającej częstym hospitalizacjom i generowaniu wysokich kosztów leczenia. DCM wg danych z 2015 roku dotyczy 2,5 mln osób i wykazuje istotne tendencje wzrostowe (wzrost o 27% w ciągu 10 lat). Stąd podjęta przez Doktoranta tematyka jest wysoce uzasadniona i znakomicie plasująca się we współczesnych nurtach badawczych dotyczących DCM.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja lek. Przemysława Chmielewskiego podejmuje zagadnienie badawcze oceny częstości występowania wariantów skracających TTN jako czynników etiologicznych DCM oraz charakterystyki klinicznej nosicieli mutacji w LMNA i w TTN wraz z oceną przydatności diagnostycznej jak i prognostycznej biomarkerów sercowych w genetycznie uwarunkowanej DCM.

Zasadnicza część rozprawy jest **cyklem trzech prac** opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Zgodnie z wymogami dla tego typu opracowań rozprawa doktorska została opatrzona wstępem, określeniem celów pracy, omówieniem wyników przedstawionych w publikacjach, dyskusją wraz wnioskami, streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem piśmiennictwa do opisu wtórnego opublikowanych prac obejmującego 75

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
ul. Wołoska 137, Warszawa 02-507
Wpisany do Krajowego Rejestru Sądowego – Rejestru Stowarzyszeń, Innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Sąd Rejonowy dla m. St. Warszawy w Warszawie XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem. KRS 0000133822, REGON 006472651, NIP 521-29-25-596

pozycji, odbitek trzech publikacji oraz załącznikami (oświadczenia współautorów publikacji stanowiącej podstawę rozprawy doktorskiej). Całość tekstu liczy 56 stron plus odbitki prac i oświadczeń.

Wstęp jest rzeczowy i syntetyczny. Autor w sposób kompetentny omawia uwarunkowaną genetycznie kardiomioaptię rozstrzeniową a następnie omawia geny LMNA i TTE jako istotne czynniki wystąpienia uwarunkowanej genetycznie DCM. W końcowej części Doktorant odnosi się do roli i znaczenia biomarkerów i ich znaczenia diagnostycznego jak i rokowniczego w genetycznej DCM. Wstęp jest dobrze napisany przez Doktoranta i świadczy o znajomości tematu. Zawarty materiał ma bezpośrednio związek z tematem pracy i niewątpliwie potwierdza profesjonalne podejście do jakże trudnej tematyki badawczej jak i właściwe przygotowanie kandydata do przewodu doktorskiego.

Cele pracy przedstawione zostały w kontekście wspomnianych powyżej trzech publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej jasno i czytelnie. Cele badawcze odnosiły się do:

1. Weryfikacji częstości występowania wariantów skracających *TTN* jako czynników etiologicznych DCM oraz oceny ich znaczenia klinicznego poprzez porównanie cech fenotypowych oraz rokowania probantów z obecnym wariantem skracającym *TTN* oraz bez niego.
2. Charakterystyki klinicznej nosicieli mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie DCM z uwzględnieniem stężeń biomarkerów sercowych; przeanalizowanie historii naturalnej kardiomiopatii w celu identyfikacji jej wczesnych markerów wśród nosicieli mutacji w *LMNA i TTN.*
3. Oceny wartości prognostycznej stężeń biomarkerów sercowych w przewidywaniu wystąpienia nagłego zgonu sercowego lub jego ekwiwalentów oraz porównanie jej z używanymi aktualnie wyznacznikami ryzyka wśród nosicieli mutacji w *LMNA i w TTN*

Pierwsza praca z cyklu publikacji nosi tytuł *„Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy - Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations"* i została opublikowana w PLOS One w 2017r (IF 2.766). Doktorant jest drugim autorem tej publikacji. Jej główny temat

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
ul. Wołoska 137, Warszawa 02-507
Wpisany do Krajowego Rejestru Sądowego – Rejestru Stowarzyszeń, Innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Sąd Rejonowy dla m. St. Warszawy w Warszawie XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem. KRS 0000133822, REGON 006472651, NIP 521-29-25-596

badawczy związany był z weryfikacją częstości występowania wariantów skracających *TTN* jako czynników etiologicznych DCM oraz oceną ich znaczenia klinicznego. W grupie 72 probantów z rozpoznaną DCM zidentyfikowano *TTNtv* u 17 probantów oraz u 29 krewnych probantów. Lekarz Chmielewski wykazał, że probanci ze zidentyfikowanym *TTN*tv nie różnili się istotnie od pozostałych z DCM wiekiem, płcią, częstością rodzinnej postaci kardiomiopatii, klasą czynnościową NYHA, LVEF, częstością AF i odsetkiem osób ze wszczepionym ICD. Istotnie rzadziej stwierdzane były natomiast zaburzenia przewodnictwa: AVB lub LBBB (6% vs 38%, p=0,01). Doktorant wykazał w obserwacji trwającej średnio 5,3 lat wystąpienie schyłkowej niewydolności serca (esHF) u 5 (29%) probantów *TTN*tv(+) i 17 (31%) probantów *TTN*tv(-) i tym samym nie stwierdził, aby obecność *TTN*tv istotnie wpływała na ryzyko esHF. W pracy istotnie częściej obserwowano wystąpienie zarówno esHF (2 zgony z powodu HF, 5 HTx, 1 wszczepienie LVAD) jak i niepełną penetrację choroby u mężczyzn nosicieli mutacji niż u kobiet.

Druga praca cyklu jest zatytułowana *"Can Circulating Cardiac Biomarkers Be Helpful in the Assessment of LMNA Mutation Carriers?"* i opublikowana została w roku 2020 w czasopiśmie Journal of Clinical Medicine (IF 5,688). W tej pracy Doktorant jest pierwszym autorem. Lekarz Chmielewski wykazuje występowanie 18 różnych patogennych wariantów *LMNA* u 21 probantów (badana populacja n=53) oraz obecność mutacji w *LMNA* u 32 osób wśród krewnych probantów. Wśród probantów rozpoznawano DCM, kardiomiopatię hipokinetyczną bez rozstrzeni lub kardiomiopatię nieokreśloną. Pośród krewnych rzadziej rozpoznano DCM, częściej zaś stwierdzano kardiomiopatię nieokreśloną lub brak istotnych nieprawidłowości w badaniach obrazowych. Podobnie jak w poprzedniej pracy Doktorant tym razem dokonał wnikliwej analizy klinicznej probantów z obecnością patogennych wariantów *LMNA* jak i krewnych probantów. Probanci byli istotnie starsi od krewnych i charakteryzowali się większym nasileniem objawów niewydolności serca, większym zaawansowaniem dysfunkcji skurczowej lewej komory, zaburzeń przewodzenia (LBBB) i rytmu serca oraz wyższym stężeniem NT-proBNP. Penetracja nieprawidłowości kardiologicznych w przebiegu kardiolaminopatii była

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
ul. Wołoska 137, Warszawa 02-507
Wpisany do Krajowego Rejestru Sądowego – Rejestru Stowarzyszeń, Innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Sąd Rejonowy dla m. St. Warszawy w Warszawie XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem KRS 0000133822, REGON 006472651, NIP 521-29-25-596

zależna od wieku. Najwcześniejszą nieprawidłowością było podwyższone stężenie hsTnT, wyprzedzające wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego i niewydolności serca oraz złośliwej arytmii komorowej. W siódmej dekadzie życia penetracja wykładników kardiolaminopatii (blok przedsionkowo-komorowy, arytmie przedsionkowe, podwyższone było stężenie hsTnT, NT-proBNP) była niemal całkowita.

W czasie 4,2 letniej obserwacji Autor wykazał wystąpienie esHF u 26% pacjentów (zgon z powodu HF, transplantacji serca, nagły zgon sercowy, nagłe zatrzymania krążenia ze skuteczną resuscytacją) oraz obecność adekwatnych wyładowań ICD u 29% pacjentów ze wszczepionym ICD. Wystąpienie złośliwych arytmii komorowych (MVA) było silnie powiązane z występowaniem stężenia NT-proBNP ≥150 pg/ml i hsTnT ≥20 ng/l oraz zależne od zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nieutrwalonego częstoskurczu komorowego, obniżonej LVEF.

Trzecia publikacja składająca się na rozprawę doktorską to praca *"Titin-Related Dilated Cardiomyopathy: The Clinical Trajectory and the Role of Circulating Biomarkers in the Clinical Assessment"* opublikowana w czasopiśmie *Diagnostics* w roku 2022 (IF 3,706). Doktorant jest pierwszym autorem tej publikacji. Moim zdaniem ta publikacja jak i poprzednia włączona do cyklu ze względu na imponującą liczebność badanej populacji dostarczają bardzo istotnych informacji na temat penetracji wariantów patologicznych *LMNA i TTN* w populacji polskiej. Łącznie w wyniku prowadzonych badań zidentyfikowano 41 wariantów skracających *TTN* u 46 probantów oraz u 65 krewnych będących nosicielami *TTN*tv. W tej pracy Doktorant dokonał charakterystyki klinicznej nosicieli TTNtv. Badana kohorta nosicieli *TTN*tv składała się głownie z pacjentów z rozpoznaną DCM, rzadziej z osób z kardiomiopatią nieokreśloną lub bez objawów kardiomiopatii. Pacjenci z DCM to głównie młodzi mężczyźni z objawami łagodnej niewydolności serca, z średnią LVEF 36%, częstymi zaburzeniami rytmu (arytmie przedsionkowe i nsVT) i wyższa medianą stężenia NT-proBNP i hsTNT niż u pacjentów bez DCM. Penetracja nieprawidłowości kardiologicznych w przebiegu kardiotytynopatii podobnie jak kardiolaminopatii była zależna od wieku. Najwcześniejszą nieprawidłowością była

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
ul. Wołoska 137, Warszawa 02-507
Wpisany do Krajowego Rejestru Sądowego – Rejestru Stowarzyszeń, Innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Sąd Rejonowy dla m. St. Warszawy w Warszawie XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem KRS 0000133822, REGON 006472651, NIP 521-29-25-596

dysfunkcja lewej komory, a w kolejnych latach dołączały się objawy niewydolności serca i wzrost stężenia NT-proBNP oraz wystąpienie ciężkiej dysfunkcji skurczowej lewej komory (LVEF <35%) i arytmii komorowej. Arytmie przedsionkowe i zaburzenia przewodzenia pojawiały się późno w przebiegu kardiotytynopatii, a podwyższone stężenie hsTnT było wskaźnikiem schyłkowej fazy choroby. Mediana obserwacji w grupie 108 nosicieli *TTN*tv wyniosła 5,2 roku. Obserwowano wystąpienie esHF u 12% pacjentów (przeszczep serca, zgon z powodu HF). MVA wystąpiły u 13 (12%) pacjentów i w większości składały się na nie adekwatne interwencje ICD. Doktorant wykazał wpływ obecność arytmii przedsionkowych, nsVT, LBBB, powiększenia lewego przedsionka i obniżenia LVEF, stężenia NT-proBNP na wystąpienie MVA.

We „Wnioskach" Autor podsumowuje całość prac badawczych i przedstawia 4 zwięzłe konkluzje. Omówienie to jest poprawne i niezwykle syntetyczne a wnioski są w pełni uzasadnione i świadczą o dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej. Na szczególne podkreślenie zasługuje ich charakter kliniczny i praktyczny.

We wniosku pierwszym Autor wskazuje warianty skracające *TTN* jako ważną przyczynę dziedzicznej DCM i stwierdza je u prawie jednej czwartej chorych z DCM diagnozowanych i leczonych w Ośrodku Badań Przesiewowych NIK w Warszawie. Pacjenci z DCM na podłożu *TTN*tv nie wykazywali istotnych różnić fenotypowych w porównaniu z pozostałymi pacjentami z DCM poza niską częstością zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego i wewnątrzkomorowego. Obecność *TTN*tv u chorych z DCM nie podnosi ryzyka progresji do esHF.

Wniosek drugi odnosi się do charakterystyki klinicznej kardiolaminopatii. Występowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia poprzedza pojawienie się dysfunkcji skurczowej lewej komory i objawów HF. Podwyższone stężenie hsTnT oraz NT-proBNP stwierdza się we wczesnym stadium choroby. Penetracja nieprawidłowości kardiologicznych w tym biomarkerów sercowych w przebiegu kardiolaminopatii była zależna od wieku. Ocena biomarkerów sercowych może być zatem przydatna w wykrywaniu kardiolaminopatii.

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
ul. Wołoska 137, Warszawa 02-507
Wpisany do Krajowego Rejestru Sądowego – Rejestru Stowarzyszeń, Innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Sąd Rejonowy dla m. St. Warszawy w Warszawie XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem. KRS 0000133822, REGON 006472651, NIP 521-29-25-596

Wniosek trzeci odnosi się do charakterystyki klinicznej kardiotytynopatii. Najwcześniej wykrywane nieprawidłowości dotyczą wymiarów i funkcji lewej komory, które wyprzedzają objawy HF, wzrost stężenia NT-proBNP oraz wystąpienie arytmii komorowej. Arytmie przedsionkowe i zaburzenia przewodzenia pojawiały się późno w przebiegu kardiotytynopatii, a stężenie hsTnT jest podwyższone dopiero w schyłkowej fazie choroby. Pomiary stężeń biomarkerów sercowych nie mogą zatem zastąpić echokardiografii w celu wykrycia wczesnej fazy choroby u bezobjawowych nosicieli *TTN*tv.

I wreszcie wniosek czwarty wskazujący na role podwyższonego stężenia NT-proBNP, które w tej populacji chorych okazało się najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia złośliwej arytmii komorowej w DCM związanej zarówno z *TTN*tv, jak i mutacjami w *LMNA,* i przewyższało takie czynniki ryzyka jak obniżona LVEF czy nsVT.

Szczegółowa lektura pracy pozwoliła wykryć jedynie drobne i pojedyncze zaledwie niedociągnięcia typu omyłki pisarskiej - str 9 i 26. Nie wpływają na wysoką merytoryczną ocenę i nie umniejszają istotnych osiągnięć pracy.

PODSUMOWANIE

Podsumowując przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska przygotowana została w nowym trybie w oparciu o trzy spójne tematycznie artykuły naukowe opublikowane w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Poszerzają one w sposób istotny naszą wiedzę na temat częstości występowania DCM wywołanej mutacją w LMNA i TTN w warunkach polskich, dostarcza cennych informacji na temat charakterystyki klinicznej kardiolaminopatii i kardiotytynopatii jak również oceny przydatności markerów w genetycznie uwarunkowanej DCM.

Po wnikliwej lekturze dysertacji lek. Przemysława Chmielewskiego pt. „Uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia rozstrzeniowa - charakterystyka kliniczna, rola biomarkerów, rokowanie ", oceniam ją bardzo wysoko. Jest to samodzielne, obszerne opracowanie materiału badawczego przy użyciu nowoczesnych metod, posiadające aspekt nowości oraz

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
ul. Wołoska 137, Warszawa 02-507
Wpisany do Krajowego Rejestru Sądowego – Rejestru Stowarzyszeń, Innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Sąd Rejonowy dla m. St. Warszawy w Warszawie XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem KRS 0000133822, REGON 006472651, NIP 521-29-25-596

niekwestionowany wymiar praktyczny co w przypadku pracy naukowej lekarza jest zaletą bezsprzeczną.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzam, że oceniana praca lek. Przemysława Chmielewskiego w pełni spełnia wymogi formalne i kryteria zawarte w ustawie o tytule i stopniach naukowych. Zgodnie z podstawą prawną art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. jak również przepisów wprowadzających ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018 r.poz.1669 z późn.zm.), z przyjemnością wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o dopuszczenie lek. Przemysława Chmielewskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Jednocześnie wysoka ocena merytoryczna rozprawy, rzetelność badań i analiz jakość publikacji w renomowanych czasopismach oraz wybitne walory pracy skałniają mnie do wystąpienia z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Chmielewskiego.

Dr hab. n.med. Agnieszka Pawlak, Prof. PAN
specjalista chorób wewnętrznych-kardiolog
9190701

Z wyrazami szacunku

Dr hab.n.med. Agnieszka Pawlak, Prof. PAN

Klinika Kardiologii Inwazyjnej CMKP CSK MSWiA

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie
ul. Wołoska 137, Warszawa 02-507
Wpisany do Krajowego Rejestru Sądowego – Rejestru Stowarzyszeń, Innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Sąd Rejonowy dla m. St. Warszawy w Warszawie XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem KRS 0000133822, REGON 006472651, NIP 521-29-25-596