dr hab. n. med. Jakub Podolec
Klinika Kardiologii Interwencyjnej Instytut Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II
E mail: jakub.podolec@uj.edu.pl tel.: 12 614 35 01

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. med. Przemysław Chmielewski

pt.: Uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia rozstrzeniowa – charakterystyka kliniczna, rola biomarkerów, rokowanie

Promotor: Prof. dr. hab. n. med. Zofia T. Bilińska

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Lek. med. Przemysława Chmielewskiego pt.: „Uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) – charakterystyka kliniczna, rola biomarkerów, rokowanie." składa się z cyklu trzech publikacji z piśmiennictwem, streszczeniami, spisem tabel i rycin oraz zastosowanych skrótów. Sumaryczny Impact Factor publikacji = 12,16. Doktorant dołączył również cztery prace ściśle powiązane z tematem. Praca doktorska została zrealizowana w ramach grantu DETECTin-HF finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w programie ERA-CVD.

Temat badań lekarza Przemysława Chmielewskiego „Uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia rozstrzeniowa – charakterystyka kliniczna, rola biomarkerów", jest niezwykle interesujący i rzadko poruszany w piśmiennictwie. Nadal niestety nie znamy w większości przyczyn i patomechanizmów powstawania tego schorzenia, a rola analiz genetycznych u pacjentów z kardiomiopatiami jest bardzo obiecującym kierunkiem badań.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa jest chorobą o dużym znaczeniu i często dotyczy osób młodych i w najgorszych przypadkach może prowadzić do wystąpienia nagłego zgonu sercowego oraz schyłkowej niewydolności serca. Jest również najczęstszą przyczyną przeszczepienia serca. Częstość występowania kardiomiopatii rozstrzeniowej szacuje się na 1:250 – 1:2500 osób.

Doktorant we wstępie przedstawia najważniejsze informacje dotyczące kardiomiopatii rozstrzeniowej w tym definicję i przyczyny jej występowania, do których zalicza m.in. czynniki infekcyjne, zapalne, autoimmunologiczne, toksyczne, endokrynologiczne czy niedobory żywieniowe. Zwraca szczególną uwagę na konieczność wykonywania badań genetycznych u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii. Dziedziczne podłoże tej choroby udowodniono u ok. 40% pacjentów. W dalszej części wstępu szczegółowo przedstawia zagadnienia dotyczące oraz trudności w diagnostyce i leczeniu kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Doktorant zauważa niedawno zaproponowane przez grupę roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zmiany rozszerzające kryteria rozpoznawania kardiomiopatii rozstrzeniowej uwzględniające dopuszczenie każdego zmniejszenia LVEF, wyodrębnienie kardiomiopatii hipokinetycznej bez rozstrzeni (HNDC - hipokinetic non-dilated cardiomyopathy), rozpoznawanej u pacjentów z prawidłową wielkością lewej komory serca (LK) i obniżoną frakcją wyrzutową <45%.

Wprowadzenie nowoczesnych metod sekwencjonowania genetycznego (NGS) pozwala na identyfikację genów, które mogą być przyczyna kardiomiopatii rozstrzeniowej. Dotychczas zidentyfikowano ponad 50 genów, z których 12 zostało uznane jako istotne. Najlepiej scharakteryzowane zostały dwie postacie genetycznie uwarunkowanej kardiomiopatii rozstrzeniowej o podłożu tytynopatii oraz laminopatii.

Bardzo wysoko oceniam tematykę prowadzonych badań z uwzględnieniem nowoczesnych technik badań genetycznych, które wpisują się w aktualne światowe trendy badawcze, które mogą przynieść oczekiwany postęp nie tylko w poznaniu patomechanizmów kardiomiopatii ale także tworzenie nowych możliwości terapeutycznych.

Badania prowadzono po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji ds. Nauki i Komisji Bioetycznej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie. Projekt był finansowany z grantów NCBiR, NCN oraz grantów statutowych Instytutu Kardiologii.

Pierwszym celem badań Doktoranta, który został zawarty w pierwszej publikacji, była weryfikacja częstości występowania wariantów skracających *TTN* jako czynników etiologicznych kardiomiopatii rozstrzeniowej oraz ocena ich znaczenia klinicznego poprzez porównanie cech fenotypowych oraz rokowania u pacjentów z obecnym wariantem skracającym *TTN* lub bez niego.

Pozostałe dwa cele dotyczyły charakterystyki klinicznej nosicieli mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie kardiomiopatii rozstrzeniowej z uwzględnieniem stężeń biomarkerów sercowych; przeanalizowanie historii naturalnej kardiomiopatii w celu identyfikacji jej wczesnych markerów oraz ocena wartości prognostycznej stężeń biomarkerów sercowych w przewidywaniu wystąpienia nagłego zgonu sercowego lub jego ekwiwalentów oraz porównanie jej z używanymi aktualnie wyznacznikami ryzyka. Znalazły się one w dwóch pozostałych publikacjach, które składają się na podstawę pracy doktorskiej.

Przedstawione cele badawcze świadczą o dobrym rozeznaniu piśmiennictwa światowego i są próbą uzupełnienia naszej wiedzy o częstości występowania wariantów genetycznych, znaczenia klinicznego mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie kardiomiopatii rozstrzeniowej oraz wartości

prognostycznej biomarkerów sercowych w przewidywaniu nagłego zgonu sercowego, śmiertelności pacjentów z kardiomiopatią o profilu rozstrzeniowym.

Publikacja 1.

Do badania Doktorant włączył 72 niespokrewnionych pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową. U wszystkich pacjentów przeprowadzono badania genetyczne. Zidentyfikowano 16 wariantów skracających gen *TTN* (*TTNtv*) u 17 probantów (24% wszystkich badanych, w tym 30% w postaci rodzinnej kardiopiopatii rozstrzeniowej, 18% w postaci sporadycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej). W wyniku kaskadowego badania krewnych zidentyfikowano kolejnych 29 nosicieli *TTNtv*. Grupy były prawidłowo dobrane i nie różniły między sobą pod względem płci i wieku. Obserwację pacjentów prowadzono przez średni okres 5,3 lat. Rokowanie oraz występowanie esHF były gorsze u mężczyzn.

Kryterium włączenia pacjentów do badania, poza pisemną zgodą na udział w badaniu, były echokardiograficzne kryteria rozpoznania kardiomiopatii o profilu rozstrzeniowym.

Wnioski z pierwszej publikacji prawidłowo odpowiadały celom postawionym przez Doktoranta. W podsumowaniu Doktorant zawarł następujące wnioski: Warianty skracające *TTN* są ważną przyczyną dziedzicznej kardiomiopatii rozstrzeniowej, stwierdzoną u prawie jednej czwartej chorych z tą chorobą. Pacjenci z kardiomiopatią rozstrzeniową na podłożu *TTN*tv nie wykazują 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. Ryzyko wystąpienia kardiomiopatii, a także jej progresji do esHF jest większe u nosicieli *TTN*tv płci męskiej niż u kobiet.

Publikacja 2.

Badania genetyczne pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową o typie laminopatii przeprowadzono u 53 pacjentów (21 probantów oraz 32 osób krewnych probantów). Zidentyfikowano 18 różnych wariantów patogennych w zakresie LMNA. Praca dotyczyła szczególnie ciekawego zagadnienia porównawczego grup pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową oraz ich krewnych. Probanci byli średnio o 11 lat starsi od krewnych i charakteryzowali się większym nasileniem objawów niewydolności serca (HF), większym zaawansowaniem dysfunkcji skurczowej lewej komory, zaburzeń przewodzenia i rytmu serca oraz wyższym stężeniem NT-proBNP co wydaje się oczywiste z uwagi na fakt, że pacjenci z kardiomiopatią rozstrzeniową już w większości przypadków rozpoznaną, a krewni z uwagi na wiek nie mieli jeszcze pełnych objawów choroby. Szczególnie ciekawy jest fakt występowania bloku przedsionkowo-komorowego u prawie połowy krewnych (44%), natomiast blok lewej odnogi pęczka Hissa (LBBB) stwierdzono wyłącznie u probantów. Markery uszkodzenia miokardium oraz niewydolności serca były w obu grupach często podwyższone. Wraz z wiekiem pacjentów postępował rozwój choroby, a po przekroczeniu 70 roku życia zaobserwowano większość objawów klinicznych niewydolności serca oraz zaburzeń rytmu i przewodnictwa (blok AV, arytmie przedsionkowe), podwyższenie poziomu markerów hsTnT oraz NT-pro-BNP, które występowały niemal u wszystkich pacjentów.

Do najważniejszych wniosków zawartych w drugiej publikacji Doktorant zaliczył: „Kardiolaminopatie charakteryzują się występowaniem zaburzeń rytmu i przewodzenia, poprzedzającym pojawienie się dysfunkcji skurczowej lewej komory i objawów niewydolności serca. Często już we wczesnym stadium choroby wykrywane jest podwyższone stężenie hsTnT oraz NT-proBNP.

Penetracja nieprawidłowości kardiologicznych w przebiegu kardiolaminopatii była zależna od wieku, a najwcześniejszą nieprawidłowością było podwyższone stężenie hsTnT, wyprzedzające wystąpienie bloku AV, arytmii komorowej i HF. Ocena biomarkerów sercowych może być zatem przydatna w wykrywaniu kardiolaminopatii, a podwyższone stężenie NT-proBNP było najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia złośliwej arytmii komorowej." Wnioski te są zgodne z założeniami oraz wprowadzają innowacyjne spojrzenie na rolę biomarkerów oraz ich zastosowanie kliniczne w rozpoznawaniu i ocenie ryzyka w kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Publikacja 3.

Do badania włączono 108 pacjentów, nosicieli genów TTNtv: 70 w rozpoznaną kardiomiopatią rozstrzeniową, w tym 43 probantów oraz 27 krewnych, 13 pacjentów z kardiomiopatią nieokreśloną oraz 25 zdrowe osoby bez cech kardiomiopatii. Średni okres obserwacji wynosił 5,2 roku. W tym czasie u 13 (12%) pacjentów rozwinęła się esHF: 5 pacjentów zmarło z powodu HF, a u 8 wykonano przeszczepienie serca. Złośliwe zaburzenia rytmu serca wystąpiły u 13 (12%) pacjentów, w większości składały się na nie adekwatne interwencje ICD, u jednej osoby doszło do nagłego zgonu, a u dwóch wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia przerwane resuscytacją krążeniowo-oddechową.

Najważniejszym wnioskiem z tej publikacji jest fakt, że podwyższony stężenie NT-pro-BNP ≥650 pg/ml był najlepszym czynnikiem rokowniczym wystąpienia złośliwych, komorowych zaburzeń rytmu serca w obserwacji 6 letniej i przewyższał takie czynniki ryzyka jak obniżona LVEF czy nsVT.

Na szczególną uwagę zasługuje szeroki wachlarz i szczegółowy opis przeprowadzonych badań diagnostycznych oraz diagnostyki różnicowej

kardiomiopatii z wykorzystaniem badań echokardiograficznych, badań genetycznych oraz kompleksowej oceny wyników badań przez wielospecjalistyczny zespół.

Wyniki badań oraz zastosowanie nowoczesnych metod statystycznych a także precyzyjny opis tych metod świadczą o dobrym przygotowaniu Doktoranta do prowadzenia badań naukowych.

Doktorant zwraca uwagę na jednoośrodkowy charakter badań oraz niewielką grupę pacjentów, u których wystąpiły duże punkty końcowe (*tzw. major cardiovascular events, MACCE).* Ograniczenia te są ważne, ale najwyższa referencyjność Ośrodka, w którym przeprowadzono badania gwarantują najwyższy poziom i rzetelność pracy.

Retrospektywny charakter badań niesie za sobą często braki, ale badania nad tą grupą pacjentów były i są kontynuowane w sposób prospektywny i ze szczególną starannością.

Podsumowując moją ocenę rozprawy doktorskiej lek. med. Przemysława Chmielewskiego pozwalam sobie na wyrażenie uznania prowadzenia badań nowatorskich w tak ważnej grupie, często młodych pacjentów. Dowiedziono słuszności hipotez badawczych i Doktorant wykazał, że badania genetyczne oraz określenie poziomów markerów uszkodzenia mięśnia serca (hs-TnT) oraz niewydolności układu krążenia (NT-proBNP) mogą być przydatne w diagnostyce oraz opiece nad pacjentami z kardiomiopatią rozstrzeniową.

Zwracam się do wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego o dopuszczenie lek med. Przemysława Chmielewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz przyznanie wyróżnienia.

dr hab. n. med. Jakub Podolec

Kraków, 26 września 2022 r.