Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

III Katedra i Oddział
Kliniczny Kardiologii SUM

41-800 Zabrze,
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9
www.sum.edu.pl

www.kardiologiazabrze.sum.edu.pl

Kierownik Kliniki
prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior
tel.: (+48 32) 37-33-860
fax: (+48 32) 37-33-819

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 37-33-860
fax: (+48 32) 37-33-819

kardiologiazabrze@sum.edu.pl

dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacek Niedziela
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Zabrze, 26.08.2022r

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Chmielewskiego

zatytułowanej:

Uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia rozstrzeniowa – charakterystyka kliniczna, rola biomarkerów, rokowanie

JN

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia rozstrzeniowa – charakterystyka kliniczna, rola biomarkerów, rokowanie" została przygotowana przez lek. Przemysława Chmielewskiego pod opieką naukową Prof. dr hab. n. med. Zofii T. Bilińskiej z Ośrodka Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) jest pierwotnym schorzeniem mięśnia sercowego, które stanowi jedną z najczęstszych nie wieńcowych przyczyn niewydolności serca. Zarówno etiologia, jak i obraz kliniczny i rokowanie u chorych z DCM są zróżnicowane. Społecznego znaczenia tej jednostce chorobowej dodaje fakt, że zwykle dotyczy ludzi młodych, a rokowanie jest niekorzystne. Pomimo postępu metod diagnostycznych nadal nie opracowano biomarkerów, które umożliwiłyby badanie przesiewowe populacji pod kątem DCM.

Wobec powyższego, temat rozprawy doktorskiej jest aktualny i ważny z klinicznego punktu widzenia. Określenie charakterystyki klinicznej, znaczenia biomarkerów i przebiegu klinicznego choroby pozwala na skuteczniejsze diagnozowanie i leczenie tej niezwykle trudnej i heterogennej populacji chorych.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 56-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Została ona oparta o cykl trzech spójnych tematycznie oryginalnych prac badawczych. W skład cyklu wchodzą artykuły opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania, a łączny współczynnik oddziaływania tych prac wynosi 12,160:

1. Franaszczyk M, Chmielewski P, Truszkowska G, Stawinski P, Michalak E, Rydzanicz M, Sobieszczanska-Malek M, Pollak A, Szczygieł J, Kosinska J, Parulski A, Stoklosa T, Tarnowska A, Machnicki MM, Foss-Nieradko B, Szperl M, Sioma A, Kusmierczyk M, Grzybowski J, Zielinski T, Ploski R, Bilinska ZT. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy - Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. PLoS One. 2017 Jan 3;12(1):e0169007. doi: 10.1371/journal.pone.0169007. PMID: 28045975; PMCID: PMC5207678. (IF 2,766)

2. Chmielewski P, Michalak E, Kowalik I, Franaszczyk M, Sobieszczanska-Malek M, Truszkowska G, Stepien-Wojno M, Biernacka EK, Foss-Nieradko B, Lewandowski M, Oreziak A, Bilinska M, Kusmierczyk M, Tesson F, Grzybowski J, Zielinski T, Ploski R, Bilinska ZT. Can Circulating Cardiac Biomarkers Be Helpful in the Assessment of *LMNA* Mutation Carriers? J Clin Med. 2020 May 12;9(5):1443. doi: 10.3390/jcm9051443. PMID: 32408651; PMCID: PMC7290314. (IF 5,688)

3. Chmielewski P, Truszkowska G, Kowalik I, Rydzanicz M, Michalak E, Sobieszczańska-Małek M, Franaszczyk M, Stawiński P, Stępień-Wojno M, Oręziak A, Lewandowski M, Leszek P, Bilińska M, Zieliński T, Płoski R, Bilińska ZT. Titin-Related Dilated

Cardiomyopathy: The Clinical Trajectory and the Role of Circulating Biomarkers in the Clinical Assessment. Diagnostics (Basel). 2021 Dec 22;12(1):13. doi: 10.3390/diagnostics12010013. PMID: 35054181; PMCID: PMC8775078. (IF 3,706)

Wkład Doktoranta w wyżej wymienione prace wynosi odpowiednio 20%, 40% oraz 40% (oświadczenia współautorów o wkładzie w poszczególne prace cyklu Doktorant dołączył do pracy doktorskiej).

Dodatkowo przedstawiono cztery prace opublikowane w recenzowanych czasopismach powiązane z tematem rozprawy doktorskiej, których Doktorant jest współautorem. Łączny współczynnik oddziaływania tych prac wynosi 11,946.

Praca doktorska została podzielona na pięć rozdziałów i ma typowy układ dla prac badawczych z wyraźnym podziałem na wprowadzenie, cele badawcze, materiał i metodykę, omówienie wyników przedstawionych w publikacjach oraz wnioski. Do opracowania dołączone są prace wchodzące w skład cyklu publikacji oraz oświadczenia autorów. Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo liczące 75 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O aktualności tematu podjętego przez Doktoranta wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat.

JN

WSTĘP

Zawiera sześć stron, na których Doktorant w sposób dokładny przedstawił aktualny stan wiedzy na temat DCM, ze szczególnym uwzględnieniem aspektów diagnostyki genetycznej oraz mechanizmu i klinicznego obrazu dwóch najczęstszych postaci genetycznie uwarunkowanej DCM. Wstęp wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta, zorientowanie w metodach diagnostycznych oraz klinicznym aspekcie tematu oraz umiejętność analizy wyników literaturowych, co w logiczny sposób prowadzi do przedłożenia założeń i celów badania.

CELE BADAWCZE

Cele badawcze pracy doktorskiej zostały przedstawione zwięźle i przejrzyście:

1. Weryfikacja częstości występowania wariantów skracających TTN jako czynników etiologicznych DCM oraz ocena ich znaczenia klinicznego poprzez porównanie cech fenotypowych oraz rokowania probantów z obecnym wariantem skracającym TTN oraz bez niego (publikacja nr 1 – 2017 r.).

2. Charakterystyka kliniczna nosicieli mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie DCM z uwzględnieniem stężeń biomarkerów sercowych; przeanalizowanie historii naturalnej kardiomiopatii w celu identyfikacji jej wczesnych markerów

a) wśród nosicieli mutacji w LMNA (publikacja nr 2 – 2020 r.),

b) wśród nosicieli mutacji w TTN (publikacja nr 3 - 2022 r.).

3. Ocena wartości prognostycznej stężeń biomarkerów sercowych w przewidywaniu wystąpienia nagłego zgonu sercowego lub jego ekwiwalentów oraz porównanie jej z używanymi aktualnie wyznacznikami ryzyka

a) wśród nosicieli mutacji w LMNA (publikacja nr 2 – 2020 r.),

b) wśród nosicieli mutacji w TTN (publikacja nr 3 – 2022 r.).

Uważam, że cele pracy są ambitne i znajdują odniesienie do prac oryginalnych zawartych w cyklu.

MATEIAŁ I METODYKA

Doktorant retrospektywnie przeanalizował pacjentów będących pod opieką Ośrodka Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie w latach 2010-2020.

W pierwszej pracy z cyklu Autor przeanalizował 72 niespokrewnionych chorych (probantów) z DCM oraz ich 29 krewnych, u których stwierdzono nosicielstwo wariantu skracającego TTN. W drugiej pracy Doktorant analizował 21 niespokrewnionych chorych (probantów) z DCM, nierozstrzeniową kardiomiopatią hipokinetyczną lub kardiomiopatią nieokreśloną na podłożu mutacji LMNA oraz ich 32 krewnych, u których stwierdzono nosicielstwo tego wariantu, W ostatniej pracy cyklu grupę badaną stanowiło 43 niespokrewnionych chorych (probantów) z DCM na podłożu mutacji skracających w TTN oraz ich 65 krewnych z tą sama mutacją.

Metody statystyczne zastosowane przez Doktorantkę są prawidłowe i pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Omówienie wyników przedstawione jest w sposób szczegółowy w formie tekstowej. Doktorant prezentuje opisy kolejnych prac cyklu w sposób usystematyzowany i przejrzysty, co sprawia, że rozdział ten jest łatwo przyswajalny dla czytelnika.

DYSKUSJA

Dyskusja jest napisana poprawnie. Uzyskane wyniki zostały sprawnie przedyskutowane w odniesieniu do danych z pozycji piśmiennictwa światowego, co potwierdza dobre przygotowanie Doktoranta do prowadzenia badań naukowych. Rozdział ten oceniam wysoko. Dyskusja jest poprowadzona właściwie, na wysokim poziomie merytorycznym, co stanowi uzasadnienie później postawionych wniosków badania. Doktorant przedstawił również ograniczenia badania, co należy ocenić bardzo wysoko.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Przemysław Chmielewski postawił następujące wnioski:

1. Warianty skracające *TTN* są ważną przyczyną dziedzicznej DCM, stwierdzoną u prawie jednej czwartej chorych z DCM diagnozowanych i leczonych w Ośrodku Badań Przesiewowych IK w Warszawie. Pacjenci z DCM 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.

2a. Kardiolaminopatie charakteryzują się występowaniem zaburzeń rytmu i przewodzenia, poprzedzającym pojawienie się dysfunkcji skurczowej lewej komory i objawów HF. 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 AVB, arytmii komorowej i HF. Ocena biomarkerów sercowych może być zatem przydatna w wykrywaniu kardiolaminopatii.

2b. W przebiegu 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 pojawiają się późno w przebiegu kardiotytynopatii, a stężenie hsTnT nie jest podwyższone we wczesnej, lecz 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.

3. Podwyższone stężenie NT-proBNP było 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.

Tak sformułowane wnioski wynikają z uzyskanych wyników i stanowią odpowiedź na postawione cele badawcze.

UWAGI I KOMENTARZE

Z obowiązku recenzenta muszę przedstawić kilka uwag, które jednak w większości mają charakter techniczny i edytorski, i nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

1. Na stronie 22 zamieszczone zostało zdanie: „W obu grupach często wykrywane było podwyższone stężenie hsTnT (37% vs 67%, p = 0,065) oraz NT-proBNP (36% vs 82%, p=0,003)". O ile brak istotności statystycznej w przypadku porównania stężenia hsTnT uzasadnia takowe stwierdzenie, o tyle w przypadku NT-proBNP należałoby przedstawić inną interpretację wyniku.
2. Wnioski przedstawione przez Doktoranta są mocno rozbudowane, jednakże przedstawione zostały w sposób logiczny, a ich przyswojenie wydaje się łatwe. Moim zdaniem fragment wniosku 2a, którym stwierdzono, że „Ocena biomarkerów sercowych może być zatem przydatna w wykrywaniu kardiolaminopatii" wymaga ostrożności. Jak wynika z dysertacji, omawianymi biomarkerami są hsTnT i NT-proBNP, których podwyższone stężenia nie są specyficzne dla kardiolaminopatii.
3. Zarówno w rozprawie doktorskiej, jak i w publikacji „Titin-Related Dilated Cardiomyopathy: The Clinical Trajectory and the Role of Circulating Biomarkers in the Clinical Assessment", do której odnosi się opis dysertacji, nie przedstawiono uzasadnienia, dla którego wybrano punkt odcięcia dla NT-proBNP na poziomie 650 pg/ml. W dysertacji brakuje także wyjaśnienia dlaczego w różnych pracach punkt odcięcia był inny.

Pragnę podkreślić, że przedstawione powyżej uwagi nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

JN

UWAGI KOŃCOWE

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Przemysława Chmielewskiego jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze w zakresie czynników prognostycznych u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową.

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Przemysława Chmielewskiego pt.: „Uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia rozstrzeniowa – charakterystyka kliniczna, rola biomarkerów, rokowanie" spełnia wymagania wyszczególnione **w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 574)** i może być skierowana do publicznej obrony.

Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lek. Przemysława Chmielewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze, 26.08.2022

dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacek Niedziela