Prof. dr hab. med. Piotr Głuszko

Klinika i Poliklinika Reumatologii

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii

i Rehabilitacji w Warszawie

02 – 637 Warszawa, ul. Spartańska 1

10.12.2019

Recenzja PRACY DOKTORSKIEJ

lek med. Adama Mazurka

pt. **Influence of autoimmunity on endothelial dysfunction and atherosclerosis development in young patients with coronary artery disease and systemic lupus erythematosus patients**.

Przedstawiona do recenzji PRACA DOKTORSKA składa się z trzech oryginalnych, spójnych tematycznie artykułów opublikowanych w ważnych, międzynarodowych czasopismach: *Clinical Rheumatology 2018, Israel Medical Association Journal 2016* oraz wg deklaracji Autora pracy przyjętej do druku w *Archives of Medical Science* w 2019 r (do tej pory wg mojej wiedzy praca nie została opublikowana). W pierwszej z wymienionych publikacji lekarz Adam Mazurek był drugim autorem a w pozostałych pierwszym. Wiodący wkład pracy w opublikowanych badaniach potwierdzili pisemnie pozostali autorzy.

Tematem tych prac były badania dotyczące związków pomiędzy procesem autoimmunizacji, a w szczególności roli przeciwciał antyfosfolipidowych w patomechanizmach prowadzących do uszkodzenia śródbłonka naczyniowego i do rozwoju miażdżycy. W pierwszej z prac badania prowadzono w grupie chorych na toczeń, w drugiej w grupie młodych chorych wymagających rewaskularyzacji wieńcowej, chorych, u których wcześniej chorób związanych z autoimmunizacją nie rozpoznawano, a co ciekawe, u części z nich zaburzenia immunologiczne zidentyfikowano już po interwencji kardiologicznej. Ostatnia z wymienionych prac oczekująca na publikację dotyczy badań nad wpływem leczenia statynami na przeciwciała antyfosfolipidowe i uszkodzenie śródbłonka u młodych chorych z niedokrwienną chorobą serca oraz u chorych na toczeń układowy.

Tak ze względu na dobór pacjentów jak i oceniane parametry kliniczne oraz laboratoryjne, opracowania te odpowiadają więc tytułowi przedstawionej rozprawy. Dysertacja została uzupełniona o „Wstęp" uzasadniający podjęcie tematu badawczego, streszczenia prac w języku polskim i „Podsumowanie" oraz spis treści i wykaz skrótów.

We „Wstępie" Doktorant omawia patogenezę miażdżycy naczyń, ze szczególnym uwzględnieniem roli mediatorów immunologicznych i zapalnych, których znaczenie przejawia się w układowych chorobach z autoimmunizacji takich jak toczeń, ale tez w pewnym odsetku przypadków może tłumaczyć przyczynę uszkodzenia śródbłonka naczyniowego i przyśpieszony rozwój zmian

miażdżycowych w młodszych grupach wiekowych < 40 roku życia. Przedstawia także cele szczegółowe przeprowadzonych badań:

1. Ocenę wpływu przeciwciał antyfosfolipidowych na funkcję śródbłonka i procesów zakrzepowych ocenianych z pomocą markerów (vWF,sICAM,-1, CRP, TAT) u chorych z potwierdzoną autoimmunizacją,
2. Ocenę poziomu przeciwciał antyfosfolipidowych i miana przeciwciał przeciwjądrowych u młodych chorych z potwierdzona miażdżycą tętnic wieńcowych,
3. Ocenę wpływu leczenia atorwastatyną na proces autoimmunizacji u chorych z miażdżycą i u chorych z potwierdzoną autoimmunizacją.

Należy tym miejscu dodać, że cele badawcze podane w poszczególnych ww publikacjach są bardziej doprecyzowane. Reasumując, założenia i cel pracy są przedstawione w sposób jasny, a temat badawczy uznać należy za bardzo interesujący, albowiem śródbłonek naczyniowy jest unikalnym miejscem w którym krzyżują się reakcje immunologiczne, działanie rozmaitych komórek krwi i trombocytów, procesy hemostatyczne i naczynioruchowe. Poszukiwanie podłoża autoimmunologicznego miażdżycy u osób młodych bez wcześniejszego rozpoznania u nich chorób z tego obszaru uznać należy z nowatorskie.

Prace opublikowane w renomowanych czasopismach międzynarodowych poddane zostały zapewne wnikliwej ocenie recenzentów, niemniej za swój obowiązek uznaje krótkie omówienie tych prac i przedstawienie swoich uwag zarówno pozytywnych jak i krytycznych.

W pierwszej pracy opublikowanej w Clinical Rheumatology u 60 chorych na toczeń układowy w stabilnym okresie choroby oceniano we krwi obecność antykoagulanta toczniowego (LA), stężenie przeciwciał antykardiolipinowych (aCL), przeciwciał przeciw β2 –glikoproteinie I (aβ2GP), czynnika von Willebranda (vWF), cząsteczek adhezji międzykomórkowej (ICAM-1), CRP, fragmentów dopełniacza C3 i C4, interleukiny 6 i zapewne w osoczu, a nie jak podano błędnie w surowicy (str.41) kompleksów trombiny i antytrombiny (TAT). W wersji „drukowanej" w języku angielskim podano prawidłowo „citrated plasma" (str.14).

Stwierdzono podwyższone stężenia markerów pobudzenia/uszkodzenia śródbłonka ICAM u 15% chorych, vWF u 35% . Stężenia ICAM były wyższe u chorych, u których jednocześnie stwierdzano wyższe stężenia aCL IgM i aβ2GPI IgM, co może swiadczyć o cechach pobudzenia lub uszkodzenia śródbłonka naczyniowego z prawdopodobnym udziałem tych przeciwciał. Wyższe stężenia TAT obecne u 20% chorych to sygnał pobudzenia pro –zakrzepowego. Pewien niedosyt w interpretacji obserwowanych zjawisk wynika z braku ich powiązania ze stanem klinicznym a zwłaszcza leczeniem. Autorzy wymieniają stosowane leki ale nie podejmują próby powiązania aktualnej farmakoterapii z wynikami oznaczeń ww parametrów czy wskaźników. Zwłaszcza interesujący mógłby być związek (lub jego brak) sterydoterapii (ok.56% chorych) i tendencji pro –zakrzepowych.

W kolejnej publikacji (IMAJ) badano obecność przeciwciał antyfosfolipidowych i przeciwciał przeciwjądrowych u młodych chorych (<45 roku życia) poddanych zabiegom rewaskularyzacji wieńcowej. To ciekawa koncepcja, albowiem po wykluczeniu klasycznych czynników choroby niedokrwiennej serca (ChNS) jakimi mogą być zaburzenia lipidowe, cukrzyca, palenie papierosów itd., znaczenie czynników immunologicznych i mediatorów zapalnych, choć prawdopodobne, nie zostało dotychczas jednoznacznie określone. Badacze stwierdzili podwyższone stężenia wszystkich trzech rodzajów aPL i LA w grupie ChNS w miesiąc po wykonanych zabiegach rewaskularyzacji. Co ciekawe i być może wymagające znacznie pogłębionych badań, to stwierdzenie obecności przeciwciał ANCA (marker zapaleń drobnych naczyń) u 60% pacjentów. Wyjaśnienie tego faktu nie jest jasne , niemniej wskazuje na powiazanie zjawisk autoimmunizacji z potwierdzoną angiograficznie miażdżycą tętnic

wieńcowych. Nie można tez wykluczyć efektu samego zabiegu na inicjację takiej reakcji, co Doktorant sam podkreśla w podsumowaniu pracy.

W trzeciej z prac (nadal oczekuje na publikację 12.12.2019) badano wpływ leczenia statyną na stężenie aPL oraz markerów dysfunkcji śródbłonka w grupach chorych na ChNS po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych i toczeń układowy. Po roku leczenia atorwastatyną dość zaskakujący był wynik tych obserwacji , albowiem w grupie chorych po rewaskularyzacji (bez objawów tocznia, zespołu antyfosfolipidowego etc) stwierdzono obniżenie stężenia aβ2GPI IgG oraz CRP, natomiast istotny wzrost stężeń aCL- IgG i markerów uszkodzenia śródbłonka naczyniowego sICAM i vWF. U chorych na toczeń takich efektów leczenia statyną nie obserwowano. Jest zrozumiałe , ze badacze liczyli na plejotropowe działanie statyny, niemniej wzrost stężeń markerów uszkodzenia śródbłonka w grupie chorych na ChNS wymaga szerszego wytłumaczenia. Nie można wykluczyć, że mechaniczne uszkodzenie śródbłonka podczas inwazyjnego zabiegu rewaskularyzacji może w tym przypadku odpowiadać za wzrost stężeń wymienionych markerów. Nie jest to do końca jasne dlaczego zmiany w stężeniach markerow utrzymują się po roku od wykonania zabiegu. Wnioski jaki podaje Doktorant na podstawie uzyskanych wyników tego badania są niezbyt precyzyjne i chyba nieco pomijają istotę problemu.

Powracając do redakcji wniosków, w „Podsumowaniu" zarówno w wersji anglojęzycznej jak i polskiej brakuje bardziej jednoznacznego i umieszczonego w jednym miejscu podania wniosków zbiorczych, które byłyby odpowiedzią na podane przez Autora na str.10 cele badawcze Osobne konkluzje są oczywiście zawarte w końcowych częściach trzech zamieszczonych publikacji.
Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, że w polskojęzycznych częściach PRACY DOKTORSKIEJ pojawiły się drobne błędy lub nieścisłości np. str.5, nie jest ścisłym i w pełni odpowiadającym prawdzie określenie, że ...***dysfunkcja śródbłonka ma zatem istotne znaczenie dla powstawania i progresji miażdżycy, a <u>jej markery mogą odzwierciedlać nasilenie aterogenezy</u>***. Nie jest to prawdą, albowiem do określenia nasilenia miażdżycy służą głównie metody obrazowe. Markery wskazują raczej na uszkodzenie lub pobudzenie śródbłonka , a nie mówią o obecności i wielkości złogów (płytek) miażdżycowych. W podsumowaniu wstępu na str.9 Autor pisze, *że badanie nowych czynnikow ryzyka i sposobów leczenia jest istotne naukowo i klinicznie* (co jest prawdą) *i tej tematyki dotyczy niniejsza praca* .. , co już nie jest do końca prawdą , bowiem przedstawione opracowania składające się na PRACĘ DOKTORSKĄ w zasadzie nie dotyczą *„badania sposobów leczenia miażdżycy"*. Pomijając drobne uchybienia takie, jak brak rozwinięcia skrótu TAT w wykazie skrótów, czy tez użycia określenia *„choroby reumatologiczne"* zamiast „reumatyczne" podsumuję, że w rozdziałach napisanych w języku polskim można było dochować większej precyzji i staranności w redakcji tekstu.

Reasumując, przedstawione uwagi dotyczące „Wstępu" i „Podsumowania", nie pomniejszają wartości naukowej PRACY DOKTORSKIEJ lek. med. Adama Mazurka, która to praca spełnia wymogi stawiane tego typu opracowaniom. Wysoka wartość naukowa przedstawionego cyklu publikacji stanowiących zasadniczą treść dysertacji daje mi podstawę, by zwrócić się do Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki medyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o przeprowadzenie dalszych etapów przewodu doktorskiego Kandydata.

Prof. dr hab. med. Piotr Głuszko

Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie

KIEROWNIK
KLINIKI I POLIKLINIKI REUMATOLOGII
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie
prof. dr hab. med. Piotr Głuszko