Prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
Ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Zabrze, 22.05.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Jakuba Siuduta pt. „Właściwości sieci fibrynowej i czynniki ją determinujące u pacjentów ze stenozą aortalną" pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. n. med. Anetty Undas

Zwężenie zastawki tętnicy głównej jest narastającym problemem współczesnej kardiologii. To najczęściej występująca pierwotna wada zastawkowa wymagająca leczenia zabiegowego. Szczególnie, że dotyczy głównie osób w starszym i podeszłym wieku. Diagnostyka i zalecane metody terapeutyczne są stosunkowo proste i obejmują m.in. ocenę kliniczną, badanie ultrasonograficzne serca, angiografię tętnic wieńcowych, czy tomografię przed kwalifikacją do przezcewnikowej naprawy zastawki, oraz w wybranych przypadkach rezonans magnetyczny serca i badania obciążeniowe.

W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej z 2021 roku, dotyczących leczenia wad zastawkowych serca, interwencję zaleca się u objawowych pacjentów z ciężką wysokogradientową stenozą aortalną.

Kalcyfikacja płatków zastawki aortalnej stanowi główny komponent degeneracyjnego uszkodzenia i postępującego zwężenia. Tworzenie się zmian miażdżycowych w tętnicach, a także zwapnień płatków zastawki aortalnej, obejmuje wiele wspólnych mechanizmów, w tym dysfunkcję śródbłonka. Słusznie zatem Doktorant we wprowadzeniu stwierdza, że patofizjologia stenozy aortalnej w wielu aspektach wykazuje podobieństwa do rozwoju miażdżycy. Zastawki serca i naczynia krwionośne różnią się morfologią i typami komórek, jednak w obu przypadkach dochodzi do podobnej patologicznej przebudowy. Pomimo że zarówno zwyrodnieniu zastawki, jak i miażdżycy tętnic towarzyszą liczne wspólne czynniki ryzyka, to jednak udział dyslipidemii

w zwyrodnieniu zastawki aortalnej nie jest już tak oczywisty, jak w przypadku miażdżycy naczyń. Dlatego też zrozumienie podobieństw i różnic w rozwoju i patologii zwapnień zastawkowych i naczyniowych jest ważne i może przyczynić się do lepszego określenia przyszłych metod leczenia obu tych schorzeń. Warto wspomnieć, że analizując luki w danych naukowych autorzy wytycznych w zakresie aspektów stenozy aortalnej wskazują między innymi na konieczność dalszych badań nad patofizjologią progresji wady oraz nowych celach terapeutycznych dla metod leczenia zachowawczego.

Biorąc pod uwagę powyższe, podjęty przez Doktoranta temat uważam za ważny i celowy, zarówno pod względem naukowym, jak i klinicznym. Dalsze poszerzanie wiedzy i zdobywanie kolejnych dowodów jest niezwykle istotne w tej grupie chorych z wcześniej przedstawionych powodów.

Rozprawa składa się cyklu trzech publikacji:

1. Siudut J, Iwaniec T, Plens K, Pieters M, Undas A. Determinants of plasma fibrin clot lysis measured using three different assays in healthy subjects. Thromb Res. 2021;197:1-7. (IF 3,944 MEiN 100).
2. Siudut J, Natorska J, Wypasek E, Wiewiorka L, Ostrowska-Kaim E, Wigniowska-Miałek S, Plens K, Legutko J, Undas A. Impaired Fibrinolysis in Patients with Isolated Aortic Stenosis is Associated with Enhanced Oxidative Stress. J Clin Med. 2020; 9: 2002. (IF=4,242; MEiN 140 pkt.).
3. Siudut J, Natorska J, Wypasek E, Wiewiórka L, Ostrowska-Kaim E, Wigniowska-Miałek S, Plens K, Musiałek P, Legutko J, Undas A. Apolipoproteins and lipoprotein(a) as factor modulating fibrin clot properties in patients with severe aortic stenosis. Atherosclerosis. 2022; 3449-56. (IF=5,162; MEiN=140 pkt.).

Badania zostały przeprowadzone w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki przyznanego w ramach konkursu PRELUDIUM (UM0-2016/21/N/NZ5/00512). Projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną (nr 36/KBL/OIL/2017).

Jako cel rozprawy doktorskiej Kandydat postawił przed sobą kompleksową ocenę fenotypu skrzepów fibrynowych oraz zidentyfikowanie nowych czynników odpowiedzialnych za obniżoną sprawność fibrynolizy u chorych z obecnością stenozy aortalnej.

Sformułował następujące hipotezy badawcze:

1. Sprawność fibrynolityczna mierzona w osoczu cytrynianowym jest determinowana przez różne czynniki socjodemograficzne i laboratoryjne, w zależności od użytej metody pomiaru.
2. Obniżona sprawność fibrynolizy u pacjentów ze stenozą aortalną jest związana z nasilonym stresem oksydacyjnym, zwłaszcza u pacjentów z ciężką wadą zastawki aortalnej.
3. Zaburzenia sprawności fibrynolizy u pacjentów ze stenozą aortalną są związane ze zwiększonym poziomem cholesterolu i triglicerydów, a w szczególności ich białkowych części apolipoprotein oraz lipoproteiny(a).

Cele pracy i hipotezy badawcze zostały sformułowane prawidłowo i precyzyjnie. Do badania rekrutowano chorych z rozpoznaniem stenozy aortalnej w oparciu o wynik badania echokardiograficznego, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kryteria wykluczenia obejmowały między innymi chorych ze stenozą aortalną w przebiegu choroby reumatycznej serca, rozpoznane zapalenie wsierdzia, schyłkową niewydolność nerek, udokumentowaną zaawansowaną miażdżycę (rozpoznaną w oparciu o dodatni wynik wskaźnika kostka-ramię, badanie ultrasonograficzne, koronarografię) oraz obecność cukrzycy.

W pierwszej publikacji pt. "*Determinants of plasma fibrin clot lysis measured using three different assays in healthy subjects*" obejmującej 80 osób, porównano najczęściej stosowane metody oceny sprawności fibrynolitycznej w osoczu oraz oceniono wpływ różnych czynników na czas lizy skrzepów fibrynowych. W pracy wykazano, że na wynik pomiaru tego samego parametru przy użyciu analizowanych metod, wpływ mają w różnym stopniu zależności z wieloma czynnikami. W drugiej publikacji pt. *"Impaired Fibrinolysis in Patients with Isolated Aortic Stenosis is Associated with Enhanced Oxidative Stress"* oceniono wpływ dwóch markerów oksydacji białek osocza na sprawność fibrynolityczną w osoczu oraz ich związek z zaawansowaniem stenozy aortalnej. Analizie poddano 173 pacjentów z izolowaną stenozą aortalną. W pracy wykazano, że wyższy poziom stresu oksydacyjnego, mierzony markerami oksydacji, jest związany z bardziej zaawansowanym przebiegiem choroby oraz upośledzoną fibrynolizą. W ostatniej publikacji wchodzącej w skład cyklu "*Apolipoproteins and lipoprotein(a) as factors modulating fibrin clot properties in patients with severe aortic stenosis*" analizie poddano 138 pacjentów z ciężką stenozą aortalną. Analizowano wpływ lipidów i triglicerydów oraz ich białkowych części na sprawność fibrynolityczną w osoczu. Stwierdzono,

że apolipoproteiny są silniejszymi predyktorami wydłużonego czasu lizy oraz obniżonej przepuszczalności skrzepów. Dodatkowo w przypadku stosowania statyn zaobserwowano niższy poziom lipidów, apolipoprotein, Ox-LDL oraz czasu lizy CLT2018.

Na podstawie uzyskanych wyników Autor sformułowała następujące wnioski:

- Wybór metody pomiaru czasu lizy skrzepu z osocza cytrynianowego ma istotny wpływ na ocenę sprawności fibrynolitycznej w określonej grupie pacjentów, w zależności od czynników socjodemograficznych, takich jak: wiek, BMI i poziom lipidów. Ponadto, w zależności od użytej metody, wykazywany jest wpływ rożnych białek układu krzepnięcia i fibrynolizy na skuteczność lizy. Dlatego najlepiej stosować co najmniej dwie różne metody w celu lepszej charakterystyki układu fibrynolitycznego.
- Nasilony stres oksydacyjny jest związany zarówno z zaawansowaniem wady zastawkowej, jak również z obniżeniem skuteczności fibrynolizy. Dodatkowo wykazano, że skrzepy fibrynowe wytworzone z osocza pacjentów o najwyższym poziomie oksydacji białek są zbudowane z cieńszych włókien fibryny, tworzących bardziej zbitą strukturę, wykazując przy tym niższą wrażliwość na lizę.
- Apolipoproteiny oraz OxLDL są silniejszymi predyktorami wydłużonego czasu lizy skrzepów, niż powszechnie oznaczana frakcja cholesterolu LDL. Dodatkowo pacjenci, którzy przyjmowali statyny mieli krótszy czas lizy i niższy poziom oksydowanych lipidów w surowicy, co sugeruje korzystny wpływ leków obniżających poziom cholesterolu na nasilenie procesów oksydacji i fibrynolizy u pacjentów z ciężką AS.

Pacjenci z AS mają wyższy poziom Lp(a) niż pacjenci z udokumentowaną miażdżycą. Lp(a) jako istotny predyktor wydłużenia czasu lizy skrzepów osoczowych u pacjentów z AS może odgrywać istotną rolą w zaburzeniu fibrynolizy w tej jednostce chorobowej.

Przedstawione w rozprawie doktorskiej prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach medycznych o łącznym wysokim Impact Factor 13,348 (punktacja MEiN – 380). Publikacje zostały zrecenzowane przez ekspertów czasopism, które są indeksowane w bazie PubMed oraz znajdują się na liście Journal Citation Reports. Oświadczenia współautorów zamieszczone w końcowej części rozprawy wskazują na wiodący udział Doktoranta w przygotowaniu koncepcji, realizacji i przygotowaniu manuskryptów.

Ze swojej strony po zapoznaniu się z publikacjami wchodzącymi w skład cyklu mam następujące pytania:

- W drugiej publikacji pt.: "*Impaired Fibrinolysis in Patients with Isolated Aortic Stenosis is Associated with Enhanced Oxidative Stress*" głównym wnioskiem wynikającym z tej pracy jest to, że nasilony stres oksydacyjny jest związany z obniżeniem skuteczności fibrynolizy, co przypisane jest, przynajmniej u pacjentów o najwyższym poziomie oksydacji białek, bardziej zbitą strukturą włókien fibryny. Proszę Kandydata o opinię, w jakim mechanizmie wzrost naprężeń ścinających w przebiegu wady aortalnej może mieć związek z markerami oksydacji.
- Pytanie drugie dotyczy trzeciej pracy w cyklu, tj. "*Impaired Fibrinolysis in Patients with Isolated Aortic Stenosis is Associated with Enhanced Oxidative Stress*". Jak można odnieść do codziennej praktyki klinicznej uzyskane wyniki dotyczące właściwości sieci fibrynowej, w zależności od nasilenia zaburzeń lipidowych? Obecnie brak jest jednoznacznych danych wskazujących na związek pomiędzy dyslipidemią a stenozą aortalną.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko. Jest to badanie oryginalne składające się z trzech publikacji, spełniające wymogi rozprawy doktorskiej wyszczególnione w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789), dlatego może być skierowana do publicznej obrony. To ciekawa i jedna z nielicznych prac, w której Autor podjął się trudnej, kompleksowej analizy właściwości sieci fibrynowej u chorych ze stenozą aortalną. Dlatego też z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie mgr. inż. Jakuba Siuduta do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową przedstawianej rozprawy doktorskiej, wnoszę do Wysokiej Rady o jej wyróżnienie.

prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior