

Zabrze, 18.06.2018

Dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk

e-mail: radle@poczta.onet.pl

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Michała Pellerera pt.: „Ocena wybranych parametrów funkcji śródbłonka w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego”

Śródbłonek naczyniowy to jeden z największych organów ludzkiego ciała, składający się z ponad biliona (10^{12}) komórek, ważący ponad 1 kg i zajmujący w ciele dorosłego mężczyzny o masie ciała 70kg, powierzchnię ok $3m^2$. Wchodząc w zwykle dwukierunkowe interakcje z niemal każdym systemem narządów w ciele człowieka, śródbłonek ma udowodnioną rolę w patogenezie chorób układu nerwowego, nerek, wątroby, skóry, chorób immunologicznych, oraz układu sercowo-naczyniowego. Mając dwa główne zadania: czuwanie nad hemostazą (rozumianą jako równowaga pomiędzy właściwościami pro- i przeciwzkrzepowymi krwi) oraz regulację napięcia mięśniówki naczyń, pełni śródbłonek ponadto wiele innych funkcji – od regulacji angiogenezy, poprzez właściwości para- i endokrynne, po proliferację mięśni gładkich i udział w gojeniu i stanach zapalnych. Znacznej części jego funkcji prawdopodobnie jeszcze nie znamy. Powszechnie znane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego uszkodzają śródbłonek, a dysfunkcja śródbłonka poprzedza wystąpienie pewnych chorób serca i naczyń (np. choroby wieńcowej). Ponadto, szereg leków mających korzystne znaczenie dla rokowania chorych z chorobami serca, ma udowodnione korzystne znaczenie dla funkcji śródbłonka. Obecnie trwają jednak dyskusje nad możliwościami potraktowania śródbłonka jako celu interwencji terapeutycznych, ograniczona jest ponadto wiedza dotycząca optymalnych metod klinicznej oceny funkcji śródbłonka. W nurt tych badań doskonale wpisuje się poddana mi do recenzji dysertacja. Temat pracy uważam za bardzo aktualny, oryginalny i ważny z klinicznego punktu widzenia.

W skład poddanego mi do recenzji cyklu publikacji wchodzi 3 pełnotekstowe publikacje oryginalne, analizujące funkcję śródbłonka w kontekście schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Wszystkie artykuły zostały opublikowane, lub przyjęte do publikacji

w recenzowanych czasopismach, znajdujących się na Liście Filadelfijskiej. Całkowity sumaryczny współczynnik oddziaływania IF tych artykułów wynosi 3,65 a sumaryczna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 50 punktów. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich trzech manuskryptów.

Celami tych prac była ocena wybranych parametrów charakteryzujących funkcję śródbłonka naczyniowego i ich zmiany w schorzeniach sercowo-naczyniowych.

Celami szczegółowymi były:

- analiza funkcji śródbłonka, ocenianej za pomocą pomiaru obwodowego napięcia tętniczego w warunkach indukowanego przekrwienia, u chorych po zawale z uniesieniem odcinka ST, którzy uczestniczą w programie ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej,
- ocena funkcji śródbłonka w grupie pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków, zakwalifikowanych do zabiegu przezskórnej izolacji żył płucnych, z wykorzystaniem pomiaru stężenia w surowicy endoteliny – 1 ET-1, czynnika wzrostu śródbłonka VEGF i trombomoduliny,
- analiza wpływu stosowania beta-adrenolityków na funkcję śródbłonka, ocenianą za pomocą dylatacji naczynia w odpowiedzi na niedokrwienie.

W pierwszej poddanej mojej ocenie pracy, Doktorant w grupie 29 pacjentów po przebytych niedawno zawale serca z uniesieniem odcinka ST, poddawanych rehabilitacji kardiologicznej w warunkach ambulatoryjnych, analizował funkcję śródbłonka, ocenianą za pomocą logarytmu naturalnego wskaźnika reaktywnego przekrwienia. Stwierdził on obecność dysfunkcji śródbłonka wyjściowo u 55% chorych. Chorzy z wyjściowo obecną dysfunkcją śródbłonka nie różnili się od pacjentów bez takiej dysfunkcji pod względem parametrów demograficznych, ani klinicznych, farmakoterapii, bądź funkcji lewej komory, a jedynie wykazywali trend (nieistotny statystycznie) do gorszej wydolności fizycznej. Doktorant stwierdził ponadto, że funkcja śródbłonka poprawia się po cyklu rehabilitacji kardiologicznej, ale jedynie wśród chorych z obecną wyjściowo jego dysfunkcją.

W kolejnej pracy, Doktorant w grupie 65 pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków, zakwalifikowanych do zabiegu przezskórnej izolacji żył płucnych, badał zależność pomiędzy stężeniem w surowicy krwi biomarkerów będących wykładnikami funkcji śródbłonka, a długością trwania arytmii. Doktorant stwierdził ujemną korelację pomiędzy czasem trwania epizodu migotania przedsionków a stężeniem endoteliny -1, oraz

trend w zakresie ujemnej korelacji ze stężeniem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego. Nie stwierdził natomiast takiego związku dla stężenia trombomoduliny.

W ostatniej z ocenianych przeze mnie prac, Doktorant dokonał meta-analizy badań, oceniających wpływ leków beta-adrenergicznych na funkcję śródbłonka naczyniowego, ocenianą za pomocą dylatacji tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie. Doktorant stwierdził istotny, korzystny wpływ beta-adrenolityków na poprawę funkcji śródbłonka w porównaniu do placebo. Dokonując meta-analizy 7 badań, stwierdził on ponadto korzystniejszy wpływ beta-adrenolityków trzeciej generacji, w porównaniu do leków drugiej generacji.

Na podstawie uzyskanych wyników, Doktorant wyciągnął wnioski wskazujące na korzystny wpływ wysiłku fizycznego na funkcję śródbłonka, szczególnie widoczny w podgrupie chorych z wyjściowo obecną jego dysfunkcją, dowodzące obecności zależności pomiędzy stężeniami biomarkerów funkcji śródbłonka w surowicy, a czasem trwania epizodu migotania przedsionków, a także wskazujące na korzystny wpływ stosowania leków beta-adrenolitycznych na funkcję śródbłonka w porównaniu z placebo, oraz korzystniejsze działanie leków trzeciej generacji w porównaniu z lekami generacji drugiej w wyżej wspomnianym zakresie.

Publikacje są jednorodne tematycznie i stanowią spójny cykl prac, mogąc być podstawą dysertacji doktorskiej. Udział Doktoranta w tworzeniu protokołów badań, gromadzeniu danych, uzyskiwaniu wyników, ich interpretacji i pisaniu tekstu był znaczący, co podkreśla fakt bycia przez niego pierwszym autorem wszystkich doniesień. O oryginalności koncepcji badawczych, wystarczających liczebnie i reprezentatywnych jakościowo grupach pacjentów, prawidłowej metodyce przeprowadzanych badań, oraz wysokiej jakości uzyskanych wyników ze względów nie tylko poznawczych, ale i klinicznych, niech zaświadczy fakt ich pozytywnej oceny przez niezależnych recenzentów, oraz akceptacji do publikacji w renomowanych w środowisku kardiologów czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Podkreślając wysoką wartość praktyczną uzyskanych przez Doktoranta wyników pragnę tylko wspomnieć, że pozwalają one na optymalniejszą kwalifikację pacjentów po przebytych zawale STEMI do programów rehabilitacji kardiologicznej, oraz mogą wspomóc proces decyzyjny wyboru optymalnej farmakoterapii u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Ograniczenia pracy

Praca nie ma istotnych ograniczeń. Ponadto, ponieważ oparta jest ona na cyku manuskryptów, które zostały już opublikowane, lub przyjęte do publikacji, tekst został poddany już koniecznym poprawkom, w tym edytorskim, przed przyjęciem do druku.

Niniejsza rozprawa z dużym naddatkiem spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z późniejszymi zmianami). Dlatego też zwracam się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Michała Pellerera do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na jakość metodyki, wysokie walory praktyczne uzyskanych wyników, oraz wysoki sumaryczny współczynnik oddziaływania manuskryptów wchodzących w skład cyklu, wnioskuję o nadanie wyróżnienia tej rozprawie.

Z poważaniem

Dr hab. n. med.

Radosław Lenarczyk

