

Gdańsk 16 czerwca 2026

Dr hab. n. med. Agnieszka Mickiewicz, prof. uczelni

Gdański Uniwersytet Medyczny

I Katedra i Klinika Kardiologii

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

tel. 58 584 47 10 – sekretariat

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Michała Konwerskiego pt. „Epikardialna tkanka tłuszczowa a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: mechanizmy patofizjologiczne i implikacje kliniczne” w dyscyplinie nauki medyczne (Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Mazurek, Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Aleksandra Gąsecka-van der Pol).

Tematem przewodnim publikacji składających się na pracę doktorską lekarza Michała Konwerskiego jest rola epikardialnej tkanki tłuszczowej w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów patofizjologicznych i implikacji klinicznych. Jest to niezwykle ciekawa tematyka.

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Do klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zaliczamy otyłość, nikotynizm, niską aktywność fizyczną, dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze. Nieklasycznym, ale istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym jest tkanka tłuszczowa otaczająca narządy wewnętrzne, w szczególności mięsień sercowy. Ilość tłuszczu trzewnego koreluje z nasileniem otyłości brzusznej i jest niezależnie związana z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Tkanka tłuszczowa epikardialna (EAT) jest aktywna metabolicznie, wydzielając w bezpośrednim otoczeniu mięśnia sercowego liczne cytokiny i chemokiny. Pełni rolę ochronną, biorąc m.in. udział w procesach metabolicznych, energetycznych i przeciwzapalnych. Jako źródło adiponektyny, EAT poprawia funkcję

śródbłonna naczyń wieńcowych, redukuje stres oksydacyjny i nasilenie procesów zapalnych. Jednakże w warunkach patofizjologicznych, np. u pacjentów z cukrzycą czy zespołem metabolicznym, jej właściwości ochronne zanikają, a dominują procesy prozapalne i promujące rozwój chorób układu krążenia, w tym choroby wieńcowej. Epikardialna tkanka tłuszczowa może w przyszłości być interesującym celem dla nowych terapii. Wartościowa jest zatem każda praca naukowa, która ocenia związek epikardialnej tkanki tłuszczowej z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dlatego też ze szczególnym zainteresowaniem przystąpiłam do recenzji powierzonej mi pracy i za niezwykle istotne uważam podjęcie przez Doktoranta tego trudnego i złożonego tematu.

Przedstawiona mi do oceny praca składa się z 3 publikacji opublikowanych w czasopiśmie naukowych. Dwie prace oryginalne i jedna pogładowa posiadają sumarycznie punktację MNiSW (380 pkt) oraz współczynnik Impact Factor (13.445). Rozprawa doktorska obejmuje 73 stron wydruku zawierającego wykaz stosowanych skrótów, syntetyczne streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, cel pracy, podsumowanie i wysunięte z pracy wnioski, opinię Komisji Bioetycznej, kopie 3 opublikowanych artykułów oraz bibliografię. Ponadto praca zawiera oświadczenia współautorów o udziale w publikacjach. Wszystkie trzy publikacje dotyczą niezwykle istotnej tematyki, a mianowicie znaczenia epikardialnej tkanki tłuszczowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

We wstępie Doktorant przedstawia zarys dotychczasowego stanu wiedzy o roli epikardialnej tkanki tłuszczowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów patofizjologicznych oraz implikacji klinicznych w sposób syntetyczny i zwarty. Następnie Doktorant poświęca uwagę syntetycznemu omówieniu włączonych do cyklu publikacji oraz przedstawieniu wyników badań własnych na tle dotychczasowego stanu wiedzy. Doktorant doskonale wprowadza czytelnika w problematykę przeprowadzonych badań i ułatwia szczegółowe zapoznanie się z załączonymi artykułami.

Celem rozprawy doktorskiej lek. Michała Konwerskiego była

- 1) identyfikacja zależności pomiędzy ekstremalnie intensywnym wysiłkiem fizycznym a ilością i aktywnością zapalną EAT
- 2) identyfikacja potencjalnych mechanizmów patofizjologicznych na poziomie ekspresji genów, mogących stanowić punkt uchwytu dla terapii celowanych w przyszłości,
- 3) podsumowanie dotychczasowych danych na temat roli nasierdziejowej tkanki tłuszczowej w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych.

Publikacje włączone do pracy:

1. Konwerski M, Postuła M, Barczuk-Falęcka M, Czajkowska A, Mróz A, Witek K, Bakalarski W, Gąsecka A, Małek ŁA, Mazurek T. Epicardial Adipose Tissue and Cardiovascular Risk Assessment in Ultra-Marathon Runners: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):3136. doi: 10.3390/ijerph18063136. IF 4.614, MNiSW 140
2. Konwerski M, Gromadka A, Arendarczyk A, Kobłowska M, Iwanicka-Nowicka R, Wilimski R, Czub P, Filipiak KJ, Hendzel P, Zielenkiewicz P, Opolski G, Gąsecka A, Mazurek T. Atherosclerosis Pathways are Activated in Pericoronary Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease. *J Inflamm Res*. 2021;14:5419-5431. doi: 10.2147/JIR.S326769. IF 4.631, MNiSW 140
3. Konwerski M, Gąsecka A, Opolski G, Grabowski M, Mazurek T. Role of Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Diseases: A Review. *Biology*. 2022;11(3):355. doi: 10.3390/biology11030355. IF 4.2, MNiSW 100

W pierwszej publikacji Doktorant omówił zagadnienie wpływu ekstremalnie intensywnego wysiłku fizycznego na ilość EAT oraz jego korelację z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. W ostatnich latach rośnie liczba osób uprawiających sporty wytrzymałościowe o dużej intensywności, jednak o wpływie intensywnej aktywności fizycznej na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego wiadomo zdecydowanie mniej. Grupę badaną stanowiło 30 zdrowych ultramaratończyków amatorów i 9 ochotników prowadzących siedzący tryb życia. Metodą

rezonansu magnetycznego oceniano pole powierzchni EAT w 4 lokalizacjach: dookoła 3 głównych tętnic wieńcowych (gałąź przednia zstępująca, gałąź okalająca, prawa tętnica wieńcowa) oraz na powierzchni prawej komory. Ponadto analizowano skład ciała, lipidogram, osoczowe stężenie interleukiny 6 oraz grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych uczestników badania. Ilość EAT w grupie ultramaratończyków była istotnie mniejsza we wszystkich badanych lokalizacjach, w porównaniu z grupą kontrolną. Autor zwraca uwagę, iż ultramaratończycy mieli mniejszy odsetek tłuszczu trzewnego oraz lepszy profil lipidowy niż grupa kontrolna. Nie zaobserwowano natomiast różnic w grubości kompleksu intima-media. Podkreśla jednocześnie, że nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy w stężeniu interleukiny 6 pomiędzy grupami, jednak częstość występowania patologicznie wysokiego stężenia interleukiny 6 w grupie biegaczy była 3-krotnie niższa niż w grupie kontrolnej. Ponadto u ultramaratończyków uzyskano dodatnią korelację pomiędzy polem powierzchni tkanki tłuszczowej otaczającej gałąź przednią zstępującą, gałąź okalającą oraz prawą komorę a odsetkiem całkowitego tłuszczu trzewnego oraz pomiędzy ilością tłuszczu wokół gałęzi okalającej a stężeniem frakcji LDL i nie-HDL cholesterolu. Doktorant wnioskuje, że ekstremalnie intensywny trening fizyczny może obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez redukcję prozapalnej nasierdziejowej tkanki tłuszczowej. Wskazuje jednak, że potrzebne są dalsze badania potwierdzające zależności zidentyfikowane w niniejszej pracy doktorskiej.

Druga publikacja omawia problem ekspresji genów w PCAT u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową. Wiadomo, iż różnice w ekspresji genów w obrębie tkanki tłuszczowej zależą od jej lokalizacji także w obrębie samego serca. Co więcej, ekspresja genów w EAT różni się także w zależności od braku lub obecności choroby wieńcowej. W pracy przeanalizowano próbki PCAT uzyskane w czasie operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) ($n = 21$, grupa badana) lub kardiochirurgicznej operacji niewieńcowej u chorych z wcześniej wykluczoną chorobą wieńcową ($n = 19$, grupa kontrolna). Badane grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, płci, współchorobowości (w tym nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, nikotynizm), frakcji wyrzutowej lewej komory czy

przyjmowanych leków. W tej grupie spośród 67 528 transkryptów, zidentyfikowano 1348 tzw. genów o zróżnicowanej ekspresji (ang. differentially expressed genes, DEGs). Spośród nich, 30,9% wykazywało nadekspresję, a 69,1% zaklasyfikowano do grupy o zmniejszonej ekspresji w porównaniu z grupą kontrolą. Wśród genów wykazujących zwiększoną ekspresję znalazły się m. in. te kodujące molekuly o działaniu prozapalnym i proaterogennym, takie jak chemokiny CXCL8, CXCL2, interleukina 6, selektyna E, receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości, metaloproteiny z grupy ADAMTS. Wśród genów o zmniejszonej ekspresji zidentyfikowano m.in. geny kodujące białka sygnałowe, enzymy, mikroRNA czy różne typy kolagenu. Ponadto wyróżniono grupę tzw. „upstream regulators” związanych z genami o zróżnicowanej ekspresji. Uwagę zwracają geny kodujące potencjalne cząsteczki prozapalne i promiażdżycowe. m.in. płytkopochodny czynnik wzrostu, białko grupy 2 o wysokiej mobilności (ang. high mobility group box 2, HMGB2) czy ESCIT (ang. Evolutionarily conserved signaling intermediate in toll pathway). Warto podkreślić, że użyte w pracy oprogramowanie Ingenuity Pathway Analysis (IPA) powiązało geny o zróżnicowanej ekspresji w całe sieci powiązań i zależności, tzw. ścieżki kanoniczne i sieci. Wśród aktywowanych szlaków znalazła się m.in. „ścieżka układu krzepnięcia” zawierająca molekuly znane ze swojego promiażdżycowego i prozapalnego charakteru (inhibitor szlaku czynnika tkankowego, aktywator plazminogenu, receptor dla urokinazy, trombomodulina).

Trzecią pracą jest artykuł poglądowy poświęcony podsumowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat udziału EAT w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym choroby wieńcowej, niewydolności serca i migotania przedsionków. Doktorant opisuje w niej szczegółowo także potencjalny związek pomiędzy EAT a przebiegiem COVID-19. Następnie porusza problem EAT jako możliwego celu terapeutycznego w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego w przyszłości.

Podsumowując, cykl prezentowanych prac demonstruje, że okołosercowa tkanka tłuszczowa jest istotnym elementem biorącym udział w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, jednak kolejne badania na poziomie molekularnym są kluczowe, aby

zidentyfikować konkretne geny i kodowane przez nie białka, których modulacja mogłaby zmienić niekorzystny fenotyp EAT u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Negatywny wpływ EAT na układ krążenia może być ograniczony już teraz poprzez interwencje nefarmakologiczne, a dzięki dalszemu rozwojowi badań na poziomie ekspresji genów, istnieje szansa identyfikacji nowych celów terapeutycznych w obrębie EAT.

Łączny IF trzech przedstawionych prac w cyklu wynosi IF 13.445, MNiSW 380 i spełnia wymagania stawiane naukowcom starającym się o stopień doktora nauk. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich trzech publikacji. Udział procentowy w tworzeniu prac jest znaczący. Dwie prace są pracami oryginalnymi, a jedna pracą poglądową. Tematyka publikacji jest spójna i dotyczy tego samego zagadnienia- skupiają się na roli epikardialnej tkanki tłuszczowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Pokazuje to, iż Doktorant rzeczywiście interesuje się tym tematem.

Nie jest rolą recenzenta ocenianie merytoryczne pojedynczych prac, gdyż przed publikacją zostały one już recenzowane i podane ocenie edytorskiej, a jedynie ocena spójności oraz zakresu tematyki, jak i udziału pracy doktoranta w tym dziele.

Podstawowe i dodatkowe założenia i cele pracy są opisane w sposób zwarty, a są nimi:

- identyfikacja zależności pomiędzy ekstremalnie intensywnym wysiłkiem fizycznym a ilością i aktywnością zapalną EAT
- identyfikacja potencjalnych mechanizmów patofizjologicznych na poziomie ekspresji genów, mogących stanowić punkt uchwytu dla terapii celowanych w przyszłości,
- podsumowanie dotychczasowych danych na temat roli nasierdziowej tkanki tłuszczowej w patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych.

Doktorant wykazał, że okołosercowa tkanka tłuszczowa jest istotnym czynnikiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Wskazał jednocześnie, że konieczne są dalsze badania na poziomie molekularnym, aby zidentyfikować konkretne geny i kodowane przez nie białka, których modulacja mogłaby zmienić niekorzystny fenotyp EAT u pacjentów z chorobami

sercowo-naczyniowymi. Negatywny wpływ EAT na układ krążenia może być ograniczony już teraz poprzez interwencje nefarmakologiczne, a dzięki dalszemu rozwojowi badań na poziomie ekspresji genów, istnieje szansa identyfikacji nowych celów terapeutycznych w obrębie EAT.

Dokładna lektura artykułów nasuwa pewne uwagi dotyczące szczegółów prac, które zostały sformułowane poniżej:

Zdaniem recenzenta, we wstępie rozprawy więcej miejsca można by jednak poświęcić na omówienie dotychczasowych prac dotyczących roli trzewnej i epikardialnej tkanki tłuszczowej w rozwoju chorób sercowo-naczyniowego.

W dyskusji od strony 65 Doktorant opisuje uzyskane wyniki i wnioski. W pierwszej pracy godne uwagi jest trafne opisanie ograniczeń badania: grupy ultramaratończyków oraz ochotników prowadzących siedzący tryb życia różniły się w zakresie wyjściowej charakterystyki (masa ciała, wskaźnik masy ciała, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie).

Warto podkreślić, iż publikacja 2 jest jedną z pierwszych, w której wykazano zmienioną ekspresję nie tylko pojedynczych genów, ale całych sieci i ścieżek z nich stworzonych w otoczeniowej tkance tłuszczowej, co dostarcza kolejnych dowodów na to, że badana tkanka jest aktywnym źródłem promiażdżycowych molekuł mogących przyspieszać rozwój choroby wieńcowej. W pracy poglądowej niezwykle interesująca jest perspektywa identyfikacji nowych celów terapeutycznych w obrębie EAT.

Zdaniem recenzenta, w dyskusji więcej miejsca można by poświęcić na omówienie wyników innych prac dotyczących epikardialnej tkanki tłuszczowej u sportowców jak również ekspresji genów w EAT u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym.

Warto podkreślić, że pierwsza praca została zrealizowana na interesującej grupie pacjentów, ultramaratończyków. Natomiast w drugiej pracy oryginalnej zastosowano nowe techniki badawcze oceniające ekspresję genów. Obie prace oryginalne dają istotne klinicznie wyniki. Praca poglądowa stanowi znakomity, obszerny i aktualny przegląd wiedzy na temat

EAT w CVD. W pracy wykorzystano nowoczesne metody badawcze. Badana grupa pacjentów oraz cele pracy odzwierciedlają niewątpliwie istotne zagadnienie. Wszystkie trzy prace w cyklu stanowią spójny ciąg tematyczny.

Zawarte uwagi są raczej potencjalnymi wskazówkami do przyszłych prac lub mają charakter edytorski, przez co w żaden sposób nie umniejszają mojej wysokiej oceny przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej. Ciekawa i godna uwagi mogłaby być kontynuacja prac badawczych.

Warto podkreślić, że Doktorant miał możliwość skorzystać z danych oraz doświadczenia i wysokiego poziomu naukowego Promotora oraz Promotora Pomocniczego. Bez wątpienia temat podjęty przez Doktoranta jest bardzo ciekawy. W moim przekonaniu praca stanowi bardzo istotny i oryginalny wkład w rozwój wiedzy o roli EAT w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Wyniki przedstawionych prac powinny być uwzględnione w codziennej praktyce klinicznej i mogą być ważnym przyczynkiem do poprawy oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.

Podsumowanie

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca lek. Michała Konwerskiego pt. „Epikardialna tkanka tłuszczowa a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: mechanizmy patofizjologiczne i implikacje kliniczne” jest wartościowym osiągnięciem naukowym i w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Michała Konwerskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

**GDAŃSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY**

www.gumed.edu.pl

58 349 11 11

info@gumed.edu.pl

ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

dr hab. med. Agnieszka Mickiewicz, prof. uczelni

I Katedra i Klinika Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII

Kierownik: prof. dr n. med. Marcin Gruchała/ maruch@gumed.edu.pl / 80-214 Gdańsk
ul. Smoluchowskiego 17, tel. sekretariat: 58/584-47-10, e-mail: cardio1@gumed.edu.pl