

akceptuję
M. Faron

Dr hab. Anna Ołasińska-Wiśniewska

Poznań, 1 czerwca 2026

Klinika Kardiologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Michała Konwerskiego

pt „Epikardialna tkanka tłuszczowa a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: mechanizmy patofizjologiczne i implikacje kliniczne”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Mazurek

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Aleksandra Gąsecka-van der Pol

Podstawą opracowania przeze mnie recenzji jest przekazana mi rozprawa przygotowana w postaci cyklu trzech publikacji, w tym dwóch prac oryginalnych i pracy poglądowej. We wszystkich Doktorant jest pierwszym autorem, a więc Jego wkład jest wiodący.

W skład cyklu wchodzi:

1. Konwerski M, Postuła M, Barczuk-Fałęcka 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, Koblowska 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

Rozprawa ma układ typowy dla rozpraw opartych na cyklu. Liczy 78 stron, składa się ze spisu treści, wykazu skrótów, streszczeń polskiego i angielskiego, wstępu i celów, załączonych publikacji w ramach cyklu wraz z ich omówieniem i wnioskami, spisu piśmiennictwa, opinii

01

Komisji Bioetycznej oraz oświadczeń współautorów określających indywidualny wkład w ich powstanie.

Wszystkie prace opublikowane są w prestiżowych, recenzowanych czasopismach, o wysokiej punktacji i współczynniku wpływu, a Doktorant jest w nich pierwszym autorem. Łączny IF 13,445, MNiSW 380.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Od dawna wymienia się klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, nikotynizm, ale coraz częściej podkreśla się znaczenie tzw. czynników nieklasycznych. Aktualnie publikowane analizy wskazują, że wpływ stanu zapalnego, czy tkanki tłuszczowej zlokalizowanej przy narządach wewnętrznych jest bez wątpienia znaczący, ale wciąż mało poznany i pomimo stosowania nowoczesnych metod leczenia, zbyt mało ujmowany w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym. Prace Doktoranta znacząco poszerzają wiedzę na temat tych wciąż niedostatecznie poznanych zagadnień, stanowiąc cenny wkład w rozwój nauki.

Rozprawa ma dobrze zorganizowaną strukturę. Tytuł rozprawy właściwie odzwierciedla jej treść. Doktorant podaje prawidłowo dobrane słowa kluczowe. We wstępie Doktorant szczegółowo i klarownie prezentuje podejmowane w cyklu zagadnienia. Cele rozprawy doktorskiej są jasno sprecyzowane i pokrywają się z założeniami publikacji włączonych do cyklu. Wnioski są odpowiednio uzasadnione i odnoszą się do celów rozprawy. Doktorant załączył prace należące do cyklu w następującej kolejności:

1. Konwerski M, Postuła M, Barczuk-Fałęcka 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 Mar 18;18(6):3136. doi: 10.3390/ijerph18063136.

W pracy oceniono objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej (EAT) w grupie ultramaratończyków i w grupie kontrolnej przy użyciu badania metodą rezonansu magnetycznego. Ponadto skorelowano EAT z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (wzrost i waga ciała, skład ciała, wskaźnik BMI, lipidogram) oraz z parametrami laboratoryjnymi (IL-6) i oceną kompleksu intima-media.

U amatorskich ultramaratończyków stwierdzono mniejszą objętość EAT niż w grupie kontrolnej prowadzącej siedzący tryb życia. Obserwacji tej towarzyszyły niższe BMI oraz

01

korzystniejszy profil lipidowy. W grupie biegaczy EAT korelowała z zawartością tkanki tłuszczowej i z aterogennymi frakcjami lipidów.

Autorzy zasugerowali, że ekstremalnie intensywny trening może zmniejszać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w populacji dorosłych sportowców przez redukcję objętości i aktywności prozapalnej EAT.

Nowatorski aspekt pracy wynika z porównania EAT w dwóch populacjach o odmiennym trybie aktywności i wykazania istotnych różnic zarówno w ramach tego nowo prezentowanego parametru, jak i tradycyjnych metod oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Pozwoliło to Doktorantowi podkreślić wartość oceny EAT jako istotnego parametru ryzyka sercowo-naczyniowego. W konkluzji uznano, że trening może zmniejszać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Wniosek ten należy jednak traktować ostrożnie, ponieważ badanie nie obejmowało oceny twardych punktów końcowych. Oceniano czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli potencjalne narażenie, ale nie wystąpienie epizodów wieńcowych ani udarowych.

2. Konwerski M, Gromadka A, Arendarczyk A, Koblowska 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 Oct 20;14:5419-5431. doi: 10.2147/JIR.S326769.

W pracy porównano materiał w postaci okołowieńcowej tkanki tłuszczowej (PCAT) pobrany śródoperacyjnie od pacjentów z zaawansowaną chorobą niedokrwinną serca poddawanych operacji bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz od pacjentów poddawanych operacji zastawkowej, u których wykluczono istotne zmiany w tętnicach wieńcowych. Celem badania było porównanie profilu ekspresji genów w tkance PCAT w obu grupach pacjentów. Zidentyfikowano 1348 (2%) genów, których poziom ekspresji różnił się między grupami (DEG - differentially expressed genes). Pośród nich 416 (30,9%) wykazało nadekspresję, podczas gdy 932 (69,1%) prezentowało obniżoną ekspresję w grupie z chorobą wieńcową w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród genów o zwiększonej ekspresji dominowały mediatory zapalenia i miażdżycy (m.in. chemokiny CXCL8, CXCL2, IL-6, E-selektyna, receptor LDL), przy czym CXCL8, E-selektyna, IL-6 i ADAMTS4 wykazywały największe różnice. Geny o obniżonej ekspresji dotyczyły m.in. białek sygnałowych, enzymów, kolagenów typu I, III, IV oraz miRNA (np. miR-3671, miR-4524a, miR-548). Autorzy zidentyfikowali też 22 geny tworzące proaterogenną sieć w PCAT.



Autorzy w konkluzji podkreślili, że zmieniony profil ekspresji genów w PCAT uzyskanej od pacjentów z chorobą wieńcową wymagającą leczenia zabiegowego, z nadekspresją genów i aktywacją ścieżek prozapalnych i proaterogennych, może odgrywać rolę w rozwoju i progresji miażdżycy tętnic wieńcowych.

Praca stanowi bardzo silną i wartościową analizę molekularną PCAT w chorobie wieńcowej, z dobrze wybranymi grupami badanymi i zaawansowaną metodologią. Struktura pracy jest bardzo logiczna i przejrzysta, a sposób prezentacji wyników i ich interpretacja, pozostają klarowne także dla czytelników mniej obeznanym z tematyką analiz molekularnych. Jednocześnie stanowi znakomitą kontynuację pierwszej pracy cyklu Doktoranta, umacniając koncepcję proaterogenną roli EAT i PCAT jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego. Mankamentem pracy jest mała liczebność grup, w szczególności przy badaniu molekularnym, co jednak autorzy wymieniają w podrozdziale poświęconym ograniczeniom. Ponadto grupa kontrolna to nadal pacjenci obarczeni chorobowością, ale oczywiście zrozumiałe jest, że wobec zastosowanej metody uzyskania próbek niemożliwe jest włączenie grupy zdrowych osób.

3. Konwerski M, Gąsecka A, Opolski G, Grabowski M, Mazurek T. Role of Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Diseases: A Review. *Biology (Basel)*. 2022 Feb 23;11(3):355. doi: 10.3390/biology11030355.

Trzecią część cyklu stanowi praca poglądowa podsumowująca dotychczasową wiedzę na temat znaczenia i roli PCAT w rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i migotania przedsionków. Ujęto również informacje o powiązaniach pomiędzy EAT a przebiegiem COVID-19. Przedstawiono znaczenie EAT jako potencjalnego celu działań terapeutycznych u pacjentów z chorobowością sercowo-naczyniową. Zaproponowano strategię ukierunkowaną na modyfikację EAT, takie jak zmiany stylu życia, trening fizyczny, dieta, redukcja masy ciała, w tym metodą chirurgii bariatrycznej, oraz leczenie farmakologiczne, podkreślając rolę statyn, inhibitorów PCSK-9, metforminy, inhibitorów SGLT2, czy leków przeciwzapalnych.

Praca wskazuje na szeroką wiedzę Doktoranta w podejmowanej przez niego tematyce. Publikacja oparta jest na przeglądzie 243 publikacji, co wskazuje zarówno na dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta, zapoznanie z literaturą tematu, jak i na umiejętności interpretacji danych. Mocną stroną publikacji jest uporządkowana struktura, z przejściem od anatomii, dwoistości znaczenia EAT – jego roli ochronnej w fizjologii i negatywnej, promującej rozwój schorzeń sercowo-naczyniowych, po znaczenie w określonych chorobach układu krążenia oraz cele działań terapeutycznych. Jednocześnie Doktorant łączy ten przegląd literatury z poprzednimi pracami swoimi oraz zespołu zaangażowanych badaczy, co świadczy o

wysokich umiejętnościach interpretacyjnych. Publikacja dobrze uzasadnia potrzebę pogłębiania badań nad EAT jako potencjalnym celem przyszłych terapii chorób układu sercowo-naczyniowego.

Komentarz Doktoranta do cyklu publikacji został napisany starannie, z bardzo szczegółowym omówieniem ich treści, w poprawnym języku naukowym. Doktorant zaprezentował zarówno wyniki badań jak i ich ograniczenia.

Moja drobna uwaga redakcyjna dotyczy opisu skrótów, który został przedstawiony w sposób nie w pełni jednorodny.

Pytania do Doktoranta

1. Jakie Doktorant widzi możliwości włączenia EAT do diagnostyki i do modeli oceny ryzyka sercowo-naczyniowego? Czy istnieją grupy pacjentów, które szczególnie skorzystałyby z takiej analizy?
2. W badaniu genetycznym tkanki PCAT Doktorant włączył dość małą populację pacjentów, a obie podgrupy obarczone były chorobowością sercowo-naczyniową. W jakim zakresie włączenie pacjentów obciążonych podobnymi czynnikami ryzyka (nadciśnienie tętnicze, palenie, dyslipidemia) mogło, zdaniem Doktoranta, wpłynąć na uzyskane wyniki?
3. Które działania, nie-farmakologiczne (trening) czy farmakologiczne, mogą w ocenie Doktoranta największy wpływ na EAT?

Wniosek

Z perspektywy naukowej wartość cyklu polega przede wszystkim na tym, że Doktorant, dzięki przeprowadzonym analizom, w istotny sposób poszerzył dotychczasową wiedzę dotyczącą EAT.

Cykl prezentowanych prac wskazuje na wysokie umiejętności Doktoranta w planowaniu badania, przeprowadzaniu analizy oraz interpretacji wyników. Doktorant potrafi przedstawić wyniki swoich badań w sposób ciekawy i klarowny dla odbiorców. Obie prace oryginalne są napisane z zachowaniem staranności i uporządkowanego schematu. Jednocześnie zarówno omówienie wyników i ich interpretacja w zestawieniu z publikacjami innych autorów w pracach oryginalnych jak i prezentacja tematyki w pracy poglądowej wskazują na dużą wiedzę

01

Doktoranta i jego umiejętność krytycznej analizy literatury. Na szczególne podkreślenie zasługuje komplementarny charakter cyklu, obejmującego badanie kliniczno-obrazowe, analizę molekularną oraz pracę przeglądową, a także wiodący udział Doktoranta w przygotowaniu wszystkich publikacji.

Całokształt cyklu daje przeświadczenie, że przedstawiony mi dorobek naukowy jest znakomitym odzwierciedleniem dotychczasowej drogi naukowej Doktoranta i potencjału dalszego rozwoju.

W związku z powyższym uznaję, że przedstawiona mi do oceny 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), i wnoszę o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora, w tym do publicznej obrony rozprawy. Ponadto wnioskuję do Kapituły Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie rozprawy ze względu na jej dużą wartość naukową.

Anna Olszewska - I. A. Olszewska

2030117

Dr hab. n. med.
Anna Olszewska-Wojcieszka
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog