

Wameno, 18.12.2023

Ocena rozprawy doktorskiej  
lek. med. Mateusza Staciwy

**pt. Ocena dynamiki zmian stężeń interleukiny IL-35 w porównaniu do interleukiny IL-10 i interleukiny IL-6 u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym**

Uwagi redakcyjne:

Praca liczy 83 strony, zawiera 11 tabel, 16 rycin, wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim i ma typowy układ. Autor cytuje trafnie 138 pozycji piśmiennictwa, klasycznego i najnowszego, głównie anglojęzycznego. Cele i założenia pracy sformułowane są jasno, a wyniki i wnioski przedstawione precyzyjnie. Materiał jest dość obszerny, chciałbym jednak podkreślić, że przejrzystość wywodu i ilustracje graficzne ułatwiają śledzenie nie tylko ważnych etapów pracy, lecz także wątpliwości omówionych we wstępie i dyskusji.

Uwagi merytoryczne:

Blisko 150 lat temu Rudolf Virchow stwierdził, że „miażdżycy jest procesem zapalnym, indukowanym przez lipidy”. Genialność tej opinii budzi do dziś szacunek naukowców zajmujących się tym problemem. Miażdżycy leży u podstaw takich schorzeń jak choroba niedokrwienna serca, udar mózgu czy choroby naczyń obwodowych. Proces miażdżycowy, który rozpoczyna się jako obronna odpowiedź ściany naczynia, w dalszym etapie prowadzi do powstania blaszki miażdżycowej zwięzającej jego światło. Pęknięcie blaszki prowadzi do powstania skrzepliny, co jest przyczyną występowania ostrych zespołów wieńcowych.

Aktualnie uważa się, że miażdżyca jest skutkiem długotrwałej, narastającej w czasie odpowiedzi obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczynia. Odpowiedź ta ma charakter przewlekłego, fibroproliferacyjnego procesu zapalnego, w którym główną rolę odgrywają makrofagi. Interakcje między makrofagami prezentującymi antygen, a limfocytami T prowadzą do uruchomienia odpowiedzi immunologicznej. Uważa się, że odgrywa ona istotną rolę w patogenezie miażdżycy. Istnieją sugestie, że odpowiedź typu Th<sub>1</sub>, czyli komórkowa promuje miażdżycę, natomiast Th<sub>2</sub>, czyli humoralna, ma działanie antymiażdżycowe.

Uznanie miażdżycy za przewlekłą chorobę zapalną spowodowało, że podjęto badania, w których wiele markerów systemowej odpowiedzi zapalnej oceniano pod kątem ich przydatności w diagnostyce progresji miażdżycy i ocenie ryzyka wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych. Badania takie początkowo dotyczyły głównie poziomu CRP i fibrynogenu.

Badanie innych prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin, podobnie jak rozpuszczalnych form śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1, selektyna-E) to ciągle niezwykle istotny nurt nowoczesnej kardiologii. Ekspresja tych cząsteczek na powierzchni komórek śródbłonka pojawia się bowiem w obecności jego dysfunkcji (być może także we wczesnej fazie) i ma istotne znaczenie dla stabilności blaszki miażdżycowej. Wykrycie tej dysfunkcji i jej modulowanie (statyny, ACE-inhibitory, inne) mogłoby zapobiegać wystąpieniu ostrych zespołów wieńcowych. Z kolei dynamika zmian stężeń prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin mogłoby bardzo precyzyjnie opisywać ryzyko kolejnego incydentu, a także stymulować rozwój badań z zakresu farmakoterapii, aby odkrywać nowe możliwości interwencji hamującej proces zapalny lub stymulującej procesy ochronne.

Wobec przedstawianych faktów wybór tematu pracy uważam za niezwykle trafny i wpisujący się w najbardziej aktualny nurt badawczy współczesnej kardiologii. W precyzyjnym, świetnie przedstawionym wstępie Doktorant przedstawił obecny stan wiedzy dotyczący różnych aspektów przedstawianego w formie dysertacji doktorskiej projektu. Z koniecznością dane są zaprezentowane w skondensowanej formie, ale obejmują kluczowe kwestie.

Pierwsza część wstępu to dane epidemiologiczne (ciągle zatrważające), opisujące etiologię i podział ostrych zespołów wieńcowych, a także ocenę ryzyka wystąpienia incydentu naczyniowego. Kolejna część, kluczowa dla tematu pracy, to dyskusja związana z procesem patogenetycznym, mechanizmami powstawania i narastania blaszki miażdżycowej,



ze znakomicie opisanym procesem inicjującym, a także świetnie pokazanym opisem blaszki niestabilnej. Kolejne części wstępu to rozważania na temat regulatorowych limfocytów T, udziału limfocytów Tregs w patogenezie miażdżycy, wreszcie najważniejsza część opisująca zarówno ogólną charakterystykę interleukin, jak i ich znaczenie w procesie zapalnym. Część ta ilustrowana rodzajem infografik jest przedstawiona wzorowo i bardzo dobrze uzasadnia celowość podjęcia tematu pracy, przedstawione szczegółowo w rozdziale założenia pracy. Kolejny podrozdział to sformułowanie celów i hipotez badawczych.

Zwraca uwagę bardzo precyzyjnie przedstawiona część pracy dotycząca materiału i metodologii. Grupa badanych pacjentów dobrana jest dobrze i obejmuje chorych z zawałem serca z uniesieniem i bez uniesienia ST i z niestabilną dusznicą bolesną. Grupy mogłyby oczywiście być liczniejsze, ale do uwagi tej odnosi się doktorant w rozdziale dotyczącym ograniczeń. Mam też pytanie o to czemu dopiero teraz doszło do analizy i publikacji danych zbieranych w latach 2016-2019. Chcę się też dowiedzieć czy pomiarów masy ciała i wzrostu dokonywano osobiście czy opierano się o deklarację (otyłość to jeden z największych współczesnych problemów klinicznych i sugeruję tu dużą precyzję bowiem liczne błędy wynikające z deklaracji nie pozwalają czasem prawidłowo wnioskować.

Metodologia oznaczeń interleukin jest przedstawiona bardzo szczegółowo, to zaleta opracowania. Ciekawi mnie czemu analizie poddano jedynie 40 z 99 pacjentów, pomimo informacji, że okres 3 miesięczny ukończyło 52 osoby. Leczenie pacjentów było nieoptymalne (rzadkie stosowanie statyn, ASA, beta-adrenolityków, leków hamujących oś RAA). To oczywiście nie jest zarzut do pracy, a jedynie bolesna konstatacja. Poprosiłbym jednak doktoranta o odniesienie się do tego problemu i refleksję co należałoby zrobić, aby ten stan zmienić.

Kolejna część pracy to przedstawienie wyników, jest to część przedstawiona jasno i czytelnie.

Rozdział poświęcony omówieniu wyników i dyskusji zasługuje na szczególne wyróżnienie. Analiza uzyskanych danych i ich odniesienie do obserwacji innych autorów świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktoranta. W części tej autor otwiera też, zadając ważne pytania, przestrzenie do dalszych badań. Ciekawy jestem czy Autor planuje takie inwestycje. W kolejnej części pracy autor dyskutuje ważne jej ograniczenia, w tym brak grupy kontrolnej, kolejno przedstawia 10-punktowe podsumowanie wyników, a na końcu dwa kluczowe wnioski:

1. U pacjentów z NSTEMI + UA obserwuje się przeciwstawną dynamikę zmian stężeń IL-35 i IL-6 w surowicy w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia ACS, co może stanowić podstawę do dalszych badań nad znaczeniem rokowniczym i ewentualnymi możliwościami terapeutycznymi ukierunkowanymi na te interleukiny.
2. U pacjentów STEMI potwierdzono dynamikę zmian stężeń IL-6, jednak bez potwierdzenia dynamiki zmian stężeń IL-35 w okresie 3 miesięcy od ACS. Biorąc pod uwagę wielokierunkowe działanie IL-35 może to świadczyć o niewystarczającej odpowiedzi przeciwzapalnej i gorszym rokowaniu w tej grupie chorych.

Praca doktorska lekarza medycyny Mateusza Staciwy spełnia wszelkie wymogi ustawowe stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych:

- jest opracowaniem autorskim, samodzielny, dojrzałym,
- ma wartość poznawczą, która może być zastosowana w praktyce,
- dowodzi niewątpliwej znajomości przedstawianej przez Doktoranta dziedziny.

zwracam się wobec tego do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie Kolegi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
KIEROWNIK  
III Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii  
Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz