

**CENTRUM MEDYCZNE  
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO**

Zakład Fizjologii Klinicznej  
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103  
Tel. 022 5693 841  
Fax. 022 5693 712



**CENTRE OF POSTGRADUATE  
MEDICAL EDUCATION**

Department of Clinical Physiology  
01-813 Warszawa, Marymoncka 99/103  
Tel. (48-22) 5693 841  
Fax. (48-22) 5693 712

dr hab. Michał Mączewski, prof. CMKP

Zakład Fizjologii Klinicznej

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

01-813 Warszawa

Marymoncka 99/103

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Patrycja Mołek-Dziadosz pt.

„Arginina i jej metabolity w zawale mięśnia sercowego”

Nie trzeba nikogo przekonywać o znaczeniu tlenku azotu (NO) dla naczyń i serca; dysfunkcja śródbłonna naczyniowego i związany z nią niedobór NO jest ogromnie ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań, w tym choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca. NO jest wytwarzany przez enzym syntezę tlenku azotu (NOS) z aminokwasu l-argininy, a produktem reakcji jest jeszcze cytrulina. Ale NOS ma konkurenta, jakim jest arginaza, enzym przekształcający argininę w ornitynę. NOS i arginaza konkurują o ten sam substrat, l-argininę, stąd też postulat, że ilość i aktywność arginazy może wpływać na szlak NO. Niestety, wzajemne zależności między NOS a arginazą nie są dobrze poznane, a mogą mieć kolosalne znaczenie, szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową. Jest to szczególnie istotne w świetle niejednoznacznych wyników dotychczasowych badań dotyczących interwencji w metabolizm argininy - np. w badaniu VINTAGE MI wykazano zwiększoną śmiertelność związaną z podawaniem argininy w okresie pozawałowym. Dodatkowo niedawno opracowano szereg inhibitorów arginazy, w tym substancje nadające

się do podawania doustnego. Są ostatnio intensywnie badanie w onkologii, gdzie wykazano, że różne nowotwory produkują duże ilości arginazy, co ułatwia im wzrost oraz powstawanie przerzutów. Czyli dysponujemy odpowiednimi narzędziami do zastosowania w klinice, jedyne, czego potrzeba, to dobre poznanie przemian l-argininy i ich znaczenia u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Praca doktorska lekarz Patrycji Mołek-Dziadosz pt. „Arginina i jej metabolity w zawale mięśnia sercowego” świetnie wpisuje się w ten kontekst i należy pogratulować doktorantce i promotorowi podjęcia niezwykle aktualnego problemu badawczego.

Celem ogólnym badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej lekarz Patrycji Mołek-Dziadosz była ocena metabolizmu argininy w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego i w obserwacji odległej na podstawie stężenia jej metabolitów oraz powiązanie zmian w metabolizmie argininy ze stopniem uszkodzenia mięśnia sercowego i ze zmianami w błonie wewnętrznej i środkowej zarówno zmiany niestabilnej jak i przylegającego do niej stabilnego regionu.

Rozprawa lekarz Patrycji Mołek-Dziadosz ma postać cyklu 3 publikacji, 2 prac oryginalnych i 1 opisu przypadku, o łącznym współczynniku oddziaływania ponad 11,7 i punktacji MNiSW 320. Cykl publikacji poprzedzony jest ogólnym wprowadzeniem, wstępem, celami badań, następnie doktorantka zamieszcza kopie publikacji wchodzących w skład cyklu, po czym znajdują się materiały i metody, krótkie omówienie poszczególnych prac, dyskusja i wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, opinie komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów.

We Wstępie doktorantka w sposób bardzo przystępny przybliży skomplikowane szlaki metaboliczne argininy oraz konsekwencje ich zaburzeń. Następnie formułuje 4 cele badawcze:

1. Ocena stężenia metabolitów argininy w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego i w obserwacji odległej i na tej podstawie oszacowanie przesunięć w metabolizmie argininy u człowieka.
2. Powiązanie zmian w metabolizmie argininy ze stopniem uszkodzenia miokardium.
3. Powiązanie zmian w metabolizmie argininy ze zmianami w błonie wewnętrznej i środkowej zarówno zmiany niestabilnej jak i przylegającego do niej stabilnego regionu.

4. Zbadanie związku pomiędzy zmianami w metabolizmie argininy a rokowaniem klinicznym.

W dalszej kolejności zamieszcza poszczególne prace wchodzące w skład cyklu. I tak w pracy „*The shifted balance of arginine metabolites in acute myocardial infarction patients and its clinical relevance*” wykazuje, że w krwi pobranej w świeżej fazie zawału mięśnia sercowego przed wykonaniem zabiegu PCI stężenie argininy było dwukrotnie wyższe, niż po 6 miesiącach dalszej obserwacji; w świeżej fazie zawału stężenie NOx było także, podwyższone, a stężenia ornityny i cytruliny wykazywały trend w kierunku podwyższonych wartości. Dodatkowo stężenia argininy i jej metabolitów w świeżej fazie zawału korelowały z wielkością uszkodzenia. Zupełnie inaczej wygląda sytuacja u pacjentów po 6 miesiącach od zawału: tam stężenia argininy i jej metabolitów są znacznie niższe, niż w świeżej fazie zawału, ale tym razem wykazują korelację z brakiem zdarzeń kardiologicznych, takich jak zgon czy powtórny zawał.

W pracy „*Thin-cap fibroatheroma and increased coronary intima-media thickness are associated with an altered arginine metabolites balance*” w świeżej fazie zawału mięśnia sercowego w porównaniu do pomiarów z fazy przewlekłej odnotowano wyższe stężenie ornityny i niższe argininy oraz cytruliny. W świeżej fazie zawału chorzy z TCFA obecna w zmianie odpowiedzialnej za zawał mieli wyższe stężenie ADMA i ornityny bez istotnych zmian w odniesieniu do argininy, cytruliny oraz proliny w porównaniu do pacjentów bez TCFA. Z kolei w obserwacji odległej złożony punkt końcowy wystąpił u 14 pacjentów i u tych pacjentów obliczony 6 miesięcy po zawale wskaźnik ornityna/arginina był wyższy.

W trzeciej publikacji opisano trzech chorych leczonych z powodu ciężkiego zwężenia lewego ujścia tętniczego. Nie jest ona związana tematycznie z poprzednimi dwiema publikacjami.

W materiałach i metodach doktorantka zwięźle przedstawia podstawowe metody użyte w swoich pracach, co jest szczególnie cenne w odniesieniu do charakterystyki grup badanych oraz stosowanych licznych metod badań obrazowych.

Merytoryczną część rozprawy kończy niezwykle dojrzała dyskusja, gdzie doktorantka omawia swoje wyniki na tle rezultatów innych badań, zarówno klinicznych, jak i podstawowych, podkreślając także ograniczenia swoich badań.

Wyniki uzyskane przez doktorantkę są bardzo ciekawe i skłaniają do wielu przemyśleń. Mam w związku z tym kilka pytań. Po pierwsze, jak autorka wytłumaczy

podwyższone stężenie argininy w świeżej fazie zawału u pacjentów w pracy 1, a obniżone w pracy 2? Czy decydującym czynnikiem jest wielkość uszkodzenia, czy może czas, jaki upłynął od wystąpienia bólu do pobrania próbki krwi (krótszy w pracy 2). Czy doktorantka dysponuje danymi dotyczącymi czasu od wystąpienia bólu zawałowego do pobrania krwi na oznaczenia? W jednej ze starych prac Brunnera (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9415273/>) pokazano, że w izolowanym, perfundowanym sercu szczura, poddanym niedokrwieniu i reperfuzji, dochodzi do 25-krotnego wzrostu uwalniania l-argininy, co może sugerować, że podwyższone stężenie argininy w świeżej fazie zawału bardziej odzwierciedla dynamikę procesu niedokrwienia-reperfuzji i wielkość uszkodzenia, a w mniejszym stopniu rzeczywisty metabolizm argininy, „zaciemniając” rzeczywisty problem. Szkoda, że doktorantka nie oznaczyła stężeń argininy i metabolitów bezpośrednio po leczeniu reperfuzyjnym, wtedy uzyskalibyśmy znacznie więcej informacji. Natomiast uzyskane wyniki są niezwykle cenne, gdyż pokazują, że podanie argininy w świeżej fazie zawału może być bezcelowe, gdyż jej stężenie akurat wtedy może być solidnie podwyższone. Dodatkowo wskazują na konieczność dalszych badań metabolitów argininy w świeżym zawale serca, szczególnie dynamiki ich zmian w czasie.

Za to u pacjentów z mniejszym uszkodzeniem (lub krótszym czasem od wystąpienia bólu) i pacjentów stabilnych, 6 miesięcy po zawale, wyniki układają się w elegancką hipotezę, że przesunięcie metabolizmu argininy w kierunku ornityny kosztem syntezy NO może być szkodliwe zarówno pod względem przebiegu miażdżycy, jak i klinicznych zdarzeń sercowo-naczyniowych. To z kolei mogłoby stanowić zachętę do przeprowadzenia badań klinicznych inhibitorów arginazy u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Badania doktorantki dostarczają tu niezwykle cennej wskazówki, że potencjalnie największą korzyść z takiego postępowania mogliby odnieść pacjenci z obniżonym stężeniem argininy (vide praca 1) lub podwyższonym stężeniem ornityny (vide praca 2) lub spełniający oba te kryteria.

W podsumowaniu uważam, że przedłożona mi do recenzji praca doktorska w postaci cyklu publikacji stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i pokazuje, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie naukowej nauki medycznej. Dysertacja spełnia wymagania ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595) i w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). Ze względu na podjęcie ważnego tematu, dojrzałą oraz krytyczną dyskusję otrzymanych wyników oraz

opublikowanie prac w wysoko punktowanych czasopismach wnioskuje o wyróżnienie pracy.  
W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum z prośbą o dopuszczenie lek. Patrycji Molek-Dziadosz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Michał Mączewski

Warszawa, 29 stycznia 2023 r.

Kierownik  
Zakładu Fiziologii Klinicznej  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

*dr hab. n. med. Michał Mączewski*