



Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii
Oddział Mechanicznego Wspomagania i Transplantacji Serca

Warszawa 15/12/2023

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Kamili Wojnar – Lasoń pt.: 'Dysfunkcja komórek śródbłonna zatok wątroby w przewlekłej niewydolności mięśnia sercowego'.

Niewydolność mięśnia sercowego (NS) to schorzenie bardzo rozpowszechnione, stanowiące praktycznie ostatnią fazę większości chorób serca. Szacunkowo dotyka ona ponad 64 miliony osób na całym świecie, stąd też w 1997 r. NS uznana została za nową epidemię. Z drugiej zaś strony coraz skuteczniejsze leczenie chorób ją wywołujących (choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe i inne) jak i samej NS poprawia rokowanie w tej grupie chorych. Coraz lepsze wyniki większości terapii medycznych, w tym chorób kardiologicznych prowadzą do wydłużenia życia całej populacji, jak również wzrostu liczebność populacji z NS. Z drugiej zaś strony powszechność występowania czynników ryzyka takich jak nadciśnienie, otyłość, cukrzyca typu II czy niezdrowy styl życia, pomimo wspomnianego powyżej znaczącego postępu w strategiach terapeutycznych, przyczynia się do wzrostu rozpowszechnienia chorób prowadzących do NS. Tak więc NS to obecnie znaczący problem kliniczny, którego rozpowszechnienie będzie narastało w najbliższych latach.

Niewydolność serca to schorzenie z reguły pierwotnie dotyczące samego serca, które uruchamia mechanizmy kompensacyjne zarówno hemodynamiczne jak i neurohormonalne,

które z czasem stają się niewystarczające. Prowadzi to do przebudowy mięśnia sercowego pogłębienia dysfunkcji rozkurczowej jak i skurczowej, zmniejszenia pojemności minutowej serca i zastoju / redystrybucji płynów w układzie żylnym. Dalsza intensyfikacja aktywacji neurohormonalnej, prozapalnej etc. prowadzącej do stopniowej dekompensacji czynnościowej oraz powstania licznych zaburzeń ogólnoustrojowych. W leczeniu NS stosuje się różne skuteczne techniki, jednak podstawą jest leczenie farmakologiczne złożone z ARNI (ang. Antagonist Angiotensin Receptor-Neprilisin Inhibitor, ARNI), alternatywnie inhibitorów ACE (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACE-I), bądź blokerów receptora angiotensynowego (ang. Angiotensin Receptor Blocker, ARB), wraz z β -adrenolitykami, blokerami receptora dla aldosteronu (ang. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRA) oraz inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. Sodium Glucose co-Transporter 2 Inhibitor, SGLT-2I). Pomimo relatywnie skutecznego leczenia NS u części pacjentów postępuje dysfunkcja lewej komory serca, nadciśnienie płucne, co w efekcie może prowadzić do rozwoju niewydolności prawokomorowej.

Oprócz leczenia samego uszkodzenia serca konieczne jest zwrócenie uwagi na funkcjonowanie pozostałych narządów w tym nerek i wątroby. Dotychczas prowadzone prace skupiały się na związku NS z patofizjologią nerek opisując tzw. zespół sercowo-nerkowy którego konsekwencją jest pogorszenie filtracji kłębuszkowej i wystąpienie nieodwracalnych zmian strukturalnych nefronu. Informacje dotyczące przyczyn, patofizjologii i możliwości interwencji terapeutycznej we wtórnym do NS uszkodzeniu wątroby są organiczne. I to właśnie ten temat stanowi główny wątek rozprawy doktorskiej mgr Kamili Wojnar – Lasoń.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była kompleksowa ocena fenotypu komórek śródbłonna zatok wątroby, LSEC (ang. Liver Sinusoidal Endothelial Cells) w przebiegu przewlekłej NS oraz zbadanie wpływu klasycznej farmakoterapii NS, opartej o powszechnie stosowany inhibitor konwertazy angiotensyny, ACE-I (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) – perindopril, na funkcję komórek LSEC. Realizacja powyższego celu została podzielona na dwie części i obejmowała:

Część I – kompleksowa ocena morfologii i funkcji izolowanych komórek LSEC w odpowiedzi na zmiany hemodynamiczne wynikające z rozwoju NS;

Część II – zbadanie wpływu dwumiesięcznej, klasycznej farmakoterapii NS in vivo, opartej o inhibitor ACE (perindopril 2 mg/kg m.c.) na fenotyp izolowanych komórek LSEC.

Do badań wykorzystano unikalny zwierzęcy model przewlekłej NS (myszy Tgαq*44). W pierwszym etapie badania Autorka potwierdziła przydatność modelu badawczego, w którym myszy Tgαq*44 (ze specyficzną dla kardiomiocytów nadekspresją białka Gαq) prezentowały uszkodzenie lewej komory serca z istotnie obniżoną frakcją wyrzutową serca, postępującą NS prawokomorową wraz ze zmianami w przepływie krwi w żyłę wątrobowej. Kontrolę stanowiły myszy typu dzikiego – FVB, w odpowiadającym wieku.

W I części pracy, Autorka wykazała związek pomiędzy istnieniem przewlekłej NS z czynnością zarówno komórek LSEC jak i hepatocytów. Co więcej progresywny charakter upośledzenia funkcji prawej komory serca, skutkowało zaburzeniami przepływu krwi w żyłę wątrobowej, wraz z istotnym wzrostem markerów hepatopatii zastoinowej i hypoalbuminemii. Mimo braku aktywnego procesu zwłóknienia, stłuszczenia, czy zapalenia wątroby, obserwowano spadek produkcji tlenu azotu, albuminy i mocznika przez hepatocyty. Również komórki LSEC charakteryzowały się mniejszą liczbą fenestracji, upośledzeniem funkcjonalnej odpowiedzi na związek indukujący depolimeryzację aktywny oraz odmiennym profilem ekspresji białek zaangażowanych w reorganizację cytoszkieletu. Izolowane komórki LSEC na wczesnym etapie NS miesięczne myszy Tgαq*44 produkowały więcej metabolitów kwasu epoksyekozatrienowego, podczas gdy późny etap NS charakteryzował się mniejszą biosyntezą 6-keto-PGF1α, TXB2, PGF2α i PGE2 w komórkach LSEC. Rozwój NS istotnie zaburzył zdolność do tworzenia bariery przez komórki LSEC. Zdolność do endocytozy i przeprowadzania procesów oddychania mitochondrialnego czy glikolizy pozostały nienaruszone. Jak podnosi Autorka, być może opisane dysfunkcje komórek LSEC i hepatocytów mogły przyczynić się do przedłużonej po-posiłkowej hipertriglicydemii oraz wzmożonej ketogenezy w przewlekłej NS.

W II części Autorka wykazała, że zaobserwowana defenestracja komórek LSEC obserwowana w wyniku postępującej NS jest niezależna od aktywności szlaku ACE. Farmakoterapia myszy Tgαq*44 perindoprilem zahamowała przebudowę, poprawiała czynność skurczową obu komór serca (w tym prawej komory), przywróciła fizjologiczną perfuzję wątroby i obniżenie poziomu GGT i TBIL. Terapia perindoprilem pomimo zmian ekspresji białek odpowiedzialnych za organizację cytoszkieletu, spadku ekspresji białek odpowiedzi na stres oksydacyjny oraz obniżenia biosyntezy PGD2, 11β-PGF2α, PGF2α, PGE2 i 8-iso-PGF2α, nie wpłynęła na liczbę fenestracji w izolowanych komórkach LSEC.

Autorka wykazała, że dysfunkcja komórek LSEC stanowi wczesny i trwały efekt przewlekłej NS u myszy Tgαq*44. Przeprowadzone badania wskazują, że dysfunkcja komórek LSEC w przebiegu NS pojawia się znacznie wcześniej niż objawy hepatopatii zastoinowej. Wczesna dysfunkcja komórek LSEC, obejmuje defenestrację, zmianę profilu biosyntetyzowanych eikozanoidów oraz istotne zmiany w profilu ekspresji białek związanych z cytoszkieletem. Na poziomie funkcjonalnym, zarówno na wczesnym jak i późnym etapie NS, defenestracja komórek LSEC jest związana z po-posiłkową wzmożoną oksydacją kwasów tłuszczowych oraz przedłużonym klirensiem triglicerydów, któremu na późnym etapie NS towarzyszyły wyraźne zmiany w ekspresji białek związanych z metabolizmem lipidów w hepatocytach u myszy Tgαq*44. Co więcej dwumiesięczna farmakoterapia oparta o inhibitor ACE, u myszy Tgαq*44 na wczesnym etapie rozwoju NS, istotnie poprawia funkcję zarówno lewej jak i prawej komory serca, poprawia przepływ krwi w wątrobie, nie przyczyniając się do zwiększenia liczby fenestracji komórek LSEC. Zdaniem Autorki wskazuje to na fakt że poprawa przepływu krwi przez wątrobę nie jest wystarczającym czynnikiem do odwrócenia defenestracji komórek LSEC (regulacja niezależna od aktywności angiotensyny II).

Podsumowując zebrany materiał badawczy został wszechstronnie przeanalizowany zgodnie z przedstawionymi założeniami. W dysertacji doktorskiej mgr Kamila Wojnar – Lasoń przedstawiła wyniki przeprowadzonych badań w sposób czytelny na 131 stronach, z dużym udziałem tabel (łącznie 6), rycin (łącznie 38) i bogatym piśmiennictwem – łącznie 185 pozycji.

Dyskusja uzyskanych przez Autorkę wyników przeprowadzona została w sposób wskazujący na znakomitą znajomość problemu. Autorka prezentuje najnowsze doniesienia (zarówno publikacje międzynarodowe, jak i również z piśmiennictwa polskiego) z zakresu tematu pracy, a w ich świetle komentuje i polemizując przedstawia wnioski z własnych badań.

Większość wątpliwości nasuwających się w trakcie recenzji pracy, zostało dostrzeżone przez Autorkę mgr Kamilę Wojnar – Lasoń. Są one przedstawione i skomentowane w rozdziale Ograniczenia pracy. To bardzo ważne i cenne by dostrzegać ograniczenia prowadzonych prac, można w przyszłości starać się ich uniknąć, co niewątpliwie wzbogaca warsztat badawczy.

Pomimo przedstawienia ograniczeń, pozwolę sobie przedstawić kilka drobnych uwag nie wpływających na całościową ocenę dysertacji.

Prezentowana praca przedstawia i opiera identyfikację zaawansowania niewydolności serca na podstawie parametrów uzyskanych z badań obrazowych. Wiemy jednak że cennym uzupełnieniem powyższych parametrów mogły by być biochemiczne np. poziom NT-proBNP. W prezentowanej pracy brakuje oceny tych parametrów, tak więc być może uzupełnienie przeprowadzonej oceny pozwoliło by na dodatkowe zwiększenia atrakcyjności pracy.

Ze strony, dla czytelnika brakuje dodatkowego spisu Tabel i Rycin, co ułatwiło by lekturę tej ciekawej i złożonej pracy.

W podsumowaniu, otrzymaną do recenzji pracę oceniam niezwykle wysoko. Autorka objęta badaniami temat dotychczas mało poznany, a stosując prawidłową bardzo bogatą metodykę uzyskała wybitnie ciekawych i unikalne wyniki. Wyniki przeprowadzonych badań mają znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne. Sformułowane wnioski są odpowiedzią na wiele pytań stawianych w założeniach pracy na które dotychczas nie było jasnej odpowiedzi. Praca napisana jest starannie i przejrzysto, świadczy o wysokim poziomie wiedzy teoretycznej w zakresie nauk medycznych oraz udowadnia umiejętności w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, przez co spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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 z późniejszymi zmianami).

Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne UJ, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, z wnioskiem o dopuszczenie mgr Kamili Wojnar – Lasoń do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionej dysertacji, wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku,



Przemysław Leszek