

**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

Ul. Marymoncka 99/103

01-813 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. lek. Aleksandry Marii Sobiborowicz-Sadowskiej pt.

„Ocena roli neprylizyny i farmakologicznego zahamowania jej aktywności w zwierzęcym modelu kardiotoxyczności antracyklin”

Kardiotoxyczność leków przeciwnowotworowych stanowi coraz istotniejszy problem współczesnej medycyny, na co wskazuje gwałtowny rozwój nowej dziedziny kardiologii, kardioonkologii. Rosnąca liczba przypadków nowotworów w starzejącym się społeczeństwie i coraz skuteczniejsze metody leczenia sprawiają, że chorzy często długotrwale otrzymują równocześnie liczne leki onkologiczne, które nie są obojętne dla układu krążenia. Jednymi z najczęściej stosowanych są antracykliny, leki stare, skuteczne, ale obciążone silnymi działaniami niepożądanymi, w szczególności typową dysfunkcją skurczową lewej komory serca, która często ogranicza możliwość ich stosowania. Jednymi z nielicznych leków, które wykazały skuteczność w zapobieganiu kardiotoxyczności antracyklin są inhibitory konwertazy angiotensyny. Stąd podejmowane są próby innych ingerencji w układ renina-angiotensyna, żeby uzyskać jeszcze większą skuteczność w zapobieganiu kardiotoxyczności leków onkologicznych. Jasno widać, że poszukiwanie nowych metod zapobiegania i leczenia

kardiotoksyczności antracyklin to nie tylko przedmiot dociekań naukowych, ale także palący problem kliniczny. Praca doktorska lekarz Aleksandry Marii Sobiborowicz-Sadowskiej stanowi znakomitą próbę odpowiedzi na te wyzwania.

Celem ogólnym badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej lekarz Aleksandry Marii Sobiborowicz-Sadowskiej było sprawdzenie, czy rozpuszczalna neprylizyna może być biomarkerem kardiotoksyczności antracyklin i czy lek z grupy ARNI zmniejsza kardiotoksyczność antracyklin w szczurzym modelu przewlekłej kardiotoksyczności antracyklin.

Rozprawa lekarz Aleksandry Marii Sobiborowicz-Sadowskiej ma typowy układ monografii liczącej 152 strony. We Wstępie autorka przedstawia znakomity przegląd kardiotoksyczności antracyklin, od mechanizmów po epidemiologię, od modeli zwierzęcych po dane uzyskane u ludzi. Brakuje tu trochę odniesienia do innych leków przeciwnowotworowych, gdyż antracykliny są zwykle stosowane w leczeniu skojarzonym. Następnie przedstawia układ RAA ze szczególnym uwzględnieniem neprylizyny. Po Założeniach i Celu pracy następuje obszerny rozdział Materiały i Metody, w którym autorka szczegółowo opisuje model doświadczalny, stosowane interwencje oraz wykonywane pomiary, tłumacząc wybór modelu doświadczalnego. Liczne tabele i schematy ułatwiają zrozumienie schematu doświadczenia. W rozdziale Wyniki doktorantka bardzo szczegółowo i metodycznie opisuje wyniki swoich badań, każdorazowo wspierając się analizą statystyczną. W Dyskusji omawia uzyskane wyniki na tle literatury, a Wnioski stanowią dojrzałe podsumowanie pracy doktorantki. Piśmiennictwo liczące 320 pozycji stanowi doskonały i aktualny przegląd literatury dotyczącej problemu kardiotoksyczności antracyklin.

Po zapoznaniu się z pracą mam kilka uwag, którymi chciałbym się podzielić z doktorantką. Po pierwsze, świetna Dyskusja. Każda z kwestii, która jest poruszona w pracy doktorantki, została w Dyskusji omówiona w sposób czytelny, przystępny, z bogatym odniesieniem do literatury dotyczącej zarówno badań u ludzi, jak i u zwierząt. Dyskusja jest usystematyzowana i widać, że doktorantka świetnie porusza się w temacie pracy. Po drugie, na szczególne uznanie zasługuje podejście do badań echokardiograficznych, które stanowią w tej pracy podstawę do oceny kardiotoksyczności. Doktorantka opierała się nie na jednym, ale na wielu parametrach opisując czynność i budowę lewej komory serca (wymiar końcowo-skurczowy, frakcja skracania, frakcja wyrzutowa, pojemność minutowa). Każdy z nich jest obciążony pewnymi ograniczeniami i dopiero oceniane wspólnie dają pełen obraz struktury i czynności lewej komory, czego autorka jest świadoma, podkreślając ten aspekt w Dyskusji.

Przy okazji, gryzonie muszą być do badania znieczulone. Doktorantka używała znieczulenia ketaminą i ksylazyną, my raczej wolimy znieczulenie wziewne (np. izofluranem), gdyż ketamina z ksylazyną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstotliwości rytmu serca (250-260/min w badaniach doktorantki, >400/min u zwierząt czuwających), co oczywiście poprawia jakość uzyskiwanych obrazów, ale jednak sprawia, że warunki badania nie są do końca fizjologiczne.

W badaniach doktorantki upośledzenie parametrów czynności skurczowej w echokardiografii było względnie łagodne (LVEF spadek z 77% na 66%) w modelu przewlekłej kardiotoxyczności antracyklin, a pomimo tego śmiertelność wynosiła 36%. Doktorantka jest tego świadoma, omawiając kwestię obniżenia LVEF w tym modelu w Dyskusji. Czy doktorantka ma jakąś hipotezę tłumaczącą wysoką śmiertelność na tle dość dobrze zachowanej czynności skurczowej lewej komory? Czy możliwe, że doszło do tzw. „selection bias”, tzn. końcowe badanie echokardiograficzne zostało wykonane tylko u zwierząt, które przeżyły, czyli tych mniej chorych. Szkoda, że doktorantka nie wykonywała seryjnych badań echo, śledząc rozwój kardiotoxyczności w czasie.

Szkoda, że w swojej ocenie echokardiograficznej doktorantka ograniczyła się do lewej komory; ciekawe, czy kardiotoxyczność nie dotyczy także prawej komory, tym bardziej, że badania u ludzi sugerują, że upośledzenie czynności prawej komory i podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej są czynnikami silnie pogarszającymi rokowanie pacjentów leczonych lekami przeciwnowotworowymi.

Bardzo ciekawe są wyniki dotyczące neprylizyny. Doktorantka pokazała, że stężenie rozpuszczalnej postaci neprylizyny w osoczu koreluje z uszkodzeniem lewej komory zarówno w ostrej, jak i przewlekłej postaci kardiotoxyczności antracyklin. Czy doktorantka mogłaby pokusić się o spekulacje dotyczące znaczenia tych korelacji. Czy wskazuje to rzeczywiście na udział sNEP w patofizjologii kardiotoxyczności antracyklin, czy może jest to jej objaw, np. marker uszkodzenia komórek mięśnia sercowego? W jakim mechanizmie może dochodzić do pojawienia się sNEP we krwi: czy jest to efekt uszkodzenia komórek, czy swoistego działania antracyklin polegającego na złuszczeniu NEP?

W podsumowaniu, nie mam wątpliwości, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska jest niezwykle wartościowym opracowaniem, posiadającym potencjalnie bardzo duże znaczenie nie tylko naukowe, ale i praktyczne, wskazujące na neprylizynę jako

potencjalny cel dla interwencji stosowanych w zapobieganiu i leczeniu kardiotoxyczności antracyklin, a może nawet szerzej, leków przeciwnowotworowych.

Uważam, że przedłożona mi do recenzji praca doktorska w postaci monografii stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i pokazuje, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie naukowej nauki medyczne. 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).

W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie lek. Aleksandry Marii Sobiborowicz-Sadowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Michał Mączewski

Warszawa, 31.08.2023