



Warszawa, 15 marca 2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Karola Momota

**pt.: „Parametry stresu oksydacyjnego, stresu nitrozacyjnego oraz stresu siateczki
śródpłazmatycznej w przewlekłej niewydolności serca z zachowaną oraz obniżoną
frakcją wyrzutową”**

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

pod promotorską opieką prof. dr hab. n. med. Agnieszki Cudnoch-Jędrzejewskiej

oraz dr n. med. Małgorzaty Wojciechowskiej

Niewydolność mięśnia sercowego stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej kardiologii zarówno w obszarze nauk podstawowych jak i klinicznych. Częstość jej diagnozowania systematycznie rośnie wraz z wydłużaniem się średniej długości życia, rozpowszechnieniem chorób cywilizacyjnych takich jak otyłość, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, a także paradoksalnie wraz ze skuteczniejszym leczeniem ostrych zespołów wieńcowych. Jak szacuje ostatni raport Asocjacji Niewydolności Serca PTK, w Polsce na niewydolność mięśnia sercowego choruje około 1.2 mln. pacjentów, pomimo postępów w jej leczeniu rokowanie pozostaje złe i rocznie niemal 150 tys. pacjentów umiera. W klasyfikacji niewydolności mięśnia sercowego wyróżnia się kilka fenotypów, spośród których największe znaczenie kliniczne mają dwa: (i) niewydolność mięśnia sercowego z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) charakteryzująca się EF lewej komory serca $\geq 50\%$ i występująca częściej u osób starszych, kobiet a także u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi oraz (ii) niewydolność mięśnia sercowego z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) charakteryzująca się EF lewej komory serca $\leq 40\%$ i najczęściej rozwijająca się w następstwie przebytego zawału mięśnia sercowego. Lepsze poznanie i zrozumienie patomechanizmu odpowiedzialnego za rozwój tych dwóch odmiennych fenotypów niewydolności mięśnia sercowego ma kluczowe znaczenia



dla opracowania nowych skuteczniejszych metod diagnostycznych i strategii leczenia oraz poprawy rokowania chorych.

W świetle tych rozważań, temat podjętych i opisanych w rozprawie doktorskiej badań lek. Karola Momota uważam za bardzo aktualny, istotny poznawczo i mający duże znaczenie kliniczne.

Rozprawa doktorska opiera się na cyklu powiązanych tematycznie trzech prac oryginalnych, opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym:

1. Momot K, Krauz K, Czarzasta K, Zarębiński M, Puchalska L, Wojciechowska M. *Evaluation of Nitrosative/Oxidative Stress and Inflammation in Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction*. Int J Mol Sci. 2023 Nov 3;24(21):15944.
2. Momot K, Wojciechowska M, Krauz K, Czarzasta K, Puchalska L, Zarębiński M, Cudnoch-Jędrzejewska A. *Endoplasmic reticulum stress and expression of nitric oxide synthases in heart failure with preserved and with reduced ejection fraction - pilot study*. Cardiol J. 2024;31(6):885-894.
3. Momot K, Krauz K, Czarzasta K, Tomaszewski J, Dobruch J, Żera T, Zarębiński M, Cudnoch-Jędrzejewska A, Wojciechowska M. *Post-myocardial infarction heart failure and long-term high-fat diet: Cardiac endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in Sprague Dawley rat model*. PLoS One. 2024 Sep 18;19(9):e0308833.

Łączna punktacja prac wynosi IF 10.3 i 340 punktów MNiSW. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem a swój udział w powstaniu prac ocenił odpowiednio na 60%, 55% i 50%. Znaczący wkład Doktoranta w opracowanie koncepcji badań, analizę i interpretację danych wraz z przygotowaniem manuskryptów oraz uzyskanie finansowania potwierdzają stosowne oświadczenia współautorów publikacji.

Rozprawa doktorska posiada typowy układ dla opracowań opartych na cyklu publikacji i została przedstawiona na 71 stronach. Rozpoczynają ją jednostronicowe **Streszczenia** w języku polskim i angielskim, które podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy doktorskiej.



We **Wstępie** Doktorant przedstawił podstawowe wiadomości na temat niewydolności mięśnia sercowego, nakreślił różnice między HFpEF i HFrEF oraz opisał rolę stresu oksydacyjnego, stresu nitrozacyjnego, stresu siateczki śródplazmatycznej i odpowiedzi komórki na nieprawidłowo sfałdowane białka w patogenezie obu fenotypów. Zabrakło natomiast informacji na temat potencjalnego wpływu nasyconych kwasów tłuszczowych na szlaki sygnalizacyjne odpowiedzialne na pozawalową przebudowę mięśnia sercowego. Pomimo tego niedociągnięcia wstęp stanowi dobre wprowadzenie do dalszej części rozprawy i zachęca do zapoznania się z pełnymi tekstami publikacji.

W kolejnym rozdziale zostały omówione **Cele i założenia prac** włączonych do cyklu. Celem dwóch pierwszych prac klinicznych było porównanie nasilenia stresu nitrozacyjnego (poprzez ocenę stężenia 3-NT oraz iNOS), stresu siateczki śródplazmatycznej (poprzez ocenę stężenia białka GRP78), nasilenia stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego (poprzez ocenę poziomu MPO) w osoczu pacjentów z HFpEF i HFrEF. Celem trzeciej pracy eksperymentalnej było zbadanie wpływu zawału mięśnia sercowego oraz diety bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe na stres nitrozacyjny, stan zapalny wraz ze stresem oksydacyjnym, stres siateczki śródplazmatycznej oraz na komórkową odpowiedzi na nieprawidłowo sfałdowane białka (poprzez ocenę poziomu białek IRE1 α , ATF6, PERK) w mięśniu lewej komory serca szczurów.

Następnie zostały zamieszczone **Kopie opublikowanych prac** stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

Kolejne dwa rozdziały podsumowują najważniejsze **Wyniki** i przedstawiają **Wnioski**. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant wysunął następujące wnioski:

- Różne mechanizmy patofizjologiczne dominują w poszczególnych typach niewydolności mięśnia sercowego. W HFpEF wydaje się przeważać stres nitrozacyjny, oznaczony za pomocą stężenia 3-NT oraz iNOS w osoczu. Z kolei w HFrEF wydaje się dominować stres siateczki śródplazmatycznej, którego osoczymym markerem w pracy doktorskiej był GRP78.
- Jednoczasowa podaż diety bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe wraz z wywołaniem zawału mięśnia sercowego wydaje się nasilać stres siateczki śródplazmatycznej, co zostało



ocenione poprzez wzrost poziomu GRP78 w mięśniu sercowym. Dodatkowo w tej grupie zwierząt zaobserwowano również nasilenie stresu nitrozacyjnego, mierzonego za pomocą poziomów iNOS i 3-NT, a także wzrost stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, ocenianego na podstawie poziomu MPO.

- Wyniki badania przedklinicznego sugerują, że interwencje dietetyczne, polegające na zmniejszeniu zawartości nasyconych kwasów tłuszczowych, mogą odgrywać istotną rolę w prewencji progresji pozawałowej niewydolności mięśnia sercowego, poprzez redukcję stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego, stresu siateczki śródplazmatycznej oraz stanu zapalnego w mięśniu sercowym.

Wnioski sformułowane są poprawnie i odpowiadają postawionym wcześniej celom badawczym, wskazują także na implikacje kliniczne uzyskanych wyników.

Wartościową częścią rozprawy doktorskiej jest *Dyskusja i podsumowanie*, co nie zdarza się często w tego rodzaju opracowaniach. W tej części Doktorant analizuje uzyskane wyniki w kontekście wcześniejszych badań i z rozważą podchodzi do ich interpretacji. Podkreśla wartość poznawczą uzyskanych wyników oraz wskazuje możliwości ich wykorzystania w klinice jak również wskazuje kierunki dalszych badań. Stanowi to ciekawe uzupełnienie dyskusji zamieszczonych w poszczególnych publikacjach. Doktorant wskazał również na ograniczenia prac co świadczy o umiejętności krytycznej oceny własnej pracy badawczej i dojrzałości naukowej.

W rozprawie doktorskiej zostały zamieszczone także *Opinie Komisji Bioetycznej i Komisji Etycznej* oraz *Oświadczenia współautorów publikacji*. Opracowanie kończy się 48 pozycjami *Bibliografii*. Całość została zredagowana starannie i przejrzysto.

W trakcie lektury tych interesujących prac nasunęło mi się kilka pytań. Wynikają one z zainteresowania podjętym przez Doktoranta tematem i są zaproszeniem do dyskusji:

1. Czy Doktorant, w świetle wyników publikacji nr 2, rozważyłby farmakologiczną modulację iNOS w celu spowolnienia progresji HFpEF u pacjentów?
2. W publikacji nr 3 stężenie MPO, związane ze stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym



nie różniło się istotnie pomiędzy grupami. Jak Doktorant może to wytłumaczyć?

3. Czy zmieniona komórkowa odpowiedź na nieprawidłowo sfałdowane białka może prowadzić do progresji HFpEF i jaką rolę odgrywa w rozwoju HFrEF?
4. Jaki był skład kwasów tłuszczowych w diecie wysokotłuszczowej, którą karmione były szczury? Czy nasycone kwasy tłuszczowe mogą wywierać korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy?
5. Czy zdaniem Doktoranta, na skuteczność działania interwencji dietetycznych może mieć wpływ fenotyp niewydolności mięśnia sercowego?

Wniosek końcowy:

Rozprawę doktorską lek. Karola Momota przeczytałam z dużym zainteresowaniem i oceniam ją wysoko. Podejmuje ona aktualne i ważne zagadnienie dotyczące różnic w patofizjologii niewydolności serca z obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową, ze szczególnym uwzględnieniem procesów stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego, stanu zapalnego oraz stresu siateczki śródplazmatycznej. Przedstawione wyniki mają istotny potencjał aplikacyjny i mogą przyczynić się do opracowania nowych strategii diagnostycznych a także nowych metod terapeutycznych, w tym dietetycznych, w niewydolności mięśnia sercowego. Co jest niezmiernie istotne ze względu na stale rosnącą liczbę pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego.

Ponadto, wyniki badań zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, przeszły zatem wymagający proces recenzji i spełniły wymagania stawiane w renomowanych czasopiśmie naukowych w zakresie poziomu merytorycznego, językowego oraz edytorskiego i stanowią ważny głos w dyskusji dotyczącej różnic w patofizjologii odmiennych fenotypów niewydolności mięśnia sercowego.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Karola Momota pt.: „Parametry stresu oksydacyjnego, stresu nitrozacyjnego oraz stresu siateczki śródplazmatycznej w przewlekłej niewydolności serca z zachowaną oraz obniżoną frakcją wyrzutową” przedstawia



oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w obszarze nauk medycznych i spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 r. poz. 1668).

W związku z powyższym mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie lek. Karola Momota do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Monika Duda, prof. CMKP