

Klinika Kardiologii, Lipidologii
i Chorób Wewnętrznych
z Oddziałem Intensywnego
Nadzoru Kardiologicznego
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok



Department of Cardiology, Lipidology,
and Internal Medicine with Intensive
Cardiac Care Unit

Medical University of Białystok
Żurawia Street 14
15-540 Białystok

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk

Białystok, 27.12.2024r.

Prof. Anna Tomaszuk-Kazberuk

**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
lek. Joanny Katarzyny Rogozik
pt. "Ocena wpływu mutacji genetycznych w hipercholesterolemii rodzinnej
na efekty nowoczesnej terapii hipolipemizującej"**

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) jest dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu lipidów, charakteryzującym zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Mutacje w genie LDLR są najczęstszą przyczyną FH, odpowiadając za około 60-80% przypadków tej choroby. Mogą one prowadzić do obniżonej ekspresji receptora LDL, jego dysfunkcji lub braku zdolności wiązania cholesterolu LDL. Mutacje w genie APOB skutkują zaburzeniem interakcji pomiędzy cząsteczkami cholesterolu LDL a receptorem, natomiast mutacje w genie PCSK9 powodują wzmożoną degradację receptorów LDL w hepatocytach, co prowadzi do ich zmniejszonej liczby na powierzchni komórek wątrobowych.

Statyny są podstawą leczenia FH, ale ich skuteczność jest ograniczona w przypadkach ciężkich mutacji w genie LDLR. Leki takie jak alirokumab i ewolokumab blokują działanie PCSK9, co pozwala na zwiększenie liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocytów. Badania wykazały, że pacjenci z mutacjami w genie PCSK9 odnoszą szczególną korzyść z tej terapii, podczas gdy osoby z niektórymi mutacjami w genie LDLR mogą mieć ograniczoną odpowiedź na inhibitory PCSK9. Nowe podejście terapeutyczne, takie jak inclisiran, jest

obiecujące dla pacjentów z wieloma rodzajami mutacji genetycznych, ale wymaga dalszych badań w kontekście mutacji w genie LDLR.

Skuteczność terapii hipolipemizujących w przypadku mutacji LDLR zależy od ich charakteru. Mutacje prowadzące do całkowitej utraty funkcji receptora wiążą się z ograniczoną odpowiedzią na statyny i inhibitory PCSK9, podczas gdy mutacje częściowe umożliwiają bardziej efektywne obniżanie poziomu LDL.

Pacjenci z mutacjami powodującymi nadaktywność PCSK9 mogą odnosić wyjątkowe korzyści z terapii opartych na inhibitorach PCSK9, ponieważ leki te skutecznie redukują działanie patogennego białka. Skuteczność leczenia w przypadku mutacji w APOB jest umiarkowana. Terapie oparte na inhibitorach PCSK9 oraz siRNA mogą być skuteczne, ale ich efektywność zależy od specyficznej mutacji.

Charakterystyka genetyczna pacjenta z FH ma kluczowe znaczenie dla wyboru najskuteczniejszej terapii hipolipemizującej. Rozwój technologii takich jak sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) pozwala na dokładną identyfikację mutacji, co może wspierać personalizację leczenia. Dalsze badania są niezbędne w celu optymalizacji terapii oraz lepszego zrozumienia mechanizmów wpływu mutacji genetycznych na skuteczność leczenia. Dlatego też praca doktorska będąca oceną wpływu mutacji genetycznych w hipercholesterolemii rodzinnej na efekty nowoczesnej terapii hipolipemizującej jest szczególnie cenna i ciekawa. Temat pracy lek. Joanny Rogozik uważam za bardzo aktualny i mający ważne znaczenie kliniczne.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest oparta o monotematyczny spójny cykl 3 prac, artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed. Poszczególne publikacje czytałam z dużym zainteresowaniem i przyjemnością. Doktorantka jest pierwszą Autorką we wszystkich 3 publikacjach, a dołączone do rozprawy oświadczenia Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład Doktorantki w opracowanie koncepcji badań, zbieranie materiału, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu manuskryptów.

Pragnę podkreślić, że praca doktorska została przeprowadzona pod okiem Promotora Pani Prof. dr hab. n. med. Renaty Głowczyńskiej – ekspertki w dziedzinie

Pierwsza publikacja jest pracą przeglądową, w której omówiono szczegółowo rodzaje mutacji genetycznych leżących u podłoża FH, rolę badań genetycznych oraz skale służące do diagnostyki. Zwrócono również uwagę na istotną rolę prewencji chorób sercowo-naczyniowych i wczesnego rozpoznawania choroby u pacjentów z podejrzeniem FH. Głównym wnioskiem z publikacji jest podkreślenie istotności wczesnego wykrycia i szybkiego rozpoczęcia terapii z zastosowaniem statyn i innych leków hipolipemizujących. Dlatego też kluczowe jest zwiększenie świadomości wśród pracowników służby zdrowia i społeczeństwa w zakresie znaczenia wczesnej diagnozy i leczenia FH.

2. Rogozik, J.; Rokicki, J.K.; Grabowski, M.; Głowczyńska, R. Gene Mutation in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Response to Alirocumab Treatment—A Single-Centre Analysis. *J. Clin. Med.* 2024, *13*, 5615. <https://doi.org/10.3390/jcm13185615>

Punktacja MEiN: 140, Impact Factor: 3,0

W oryginalnej publikacji przedstawiono wpływ mutacji genetycznych na odpowiedź podczas leczenia alirokumabem. Do badania włączono 17 pacjentów z potwierdzoną genetycznie hipercholesterolemią rodzinną. U dziesięciu pacjentów (58,8%) potwierdzono mutację w genie *LDLR*. Pięciu pacjentów miało mutację w genie *APOB*, podczas gdy u dwóch pacjentów zidentyfikowano mutacje zarówno w genach *LDLR*, jak i *APOB*. W badaniu wykazano, że u heterozygot z podwójną mutacją w genach *LDLR* i *APOB* nie uzyskano istotnej redukcji LDL w trakcie otrzymywania alirokumabu. Wśród pacjentów z mutacją monogenową (*LDLR* lub *APOB*) stwierdzono wysoką skuteczność terapii i redukcję LDL na poziomie – 63% dla grupy z mutacją genu *LDLR* oraz – 59% u chorych z mutacją w genie *APOB*.

Wyniki publikacji wskazują, że identyfikacja podwójnej heterozygotyczności poprzez testy genetyczne jest kluczowa dla określenia skuteczności alirokumabu jako wyboru leczenia u pacjentów z FH. Rezultaty podkreślają znaczenie diagnostyki genetycznej w ustalaniu spersonalizowanej terapii dla pacjentów.

3. Rogozik J, Grabowski M and Głowczyńska R (2024) Challenges in the management of familial hypercholesterolemia: a case report. *Front. Cardiovasc. Med.* 11:1417432. doi: 10.3389/fcvm.2024.1417432. **Punktacja MEiN: 40, Impact Factor: 2,8.**

Publikacja kazuistyczna przedstawia przypadek pacjentki z heterozygotyczną postacią FH, spowodowaną mutacją w obrębie genu *LDLR* oraz całkowitą nietolerancją statyn. W trakcie

hipercholesterolemii, pionierki w zakresie programu NFZ B.101 dotyczącego hipercholesterolemii. Poza tym badanie przeprowadzono w I Klinice i Katedrze Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego kierowanej przez Pana Prof. Marcina Grabowskiego, która jest ośrodkiem referencyjnym w dziedzinie kardiologii w skali całego kraju.

Rozprawa zawiera wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, spis tabel i rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wstęp, założenia i cele, kopie opublikowanych prac, wnioski (łącznie wyniki zawarte w cyklu publikacji), podsumowanie, bibliografię, opinię Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów publikacji oraz analizę bibliometryczną.

Rozprawa obejmuje 73 strony. Całość została zredagowana bardzo przejrzysto i starannie. Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. We wstępie Doktorantka w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze fakty dotyczące wpływu mutacji genetycznych w hipercholesterolemii rodzinnej na efekty nowoczesnej terapii hipolipemizującej. Ten fragment świadczy o dobrej znajomości tematu przez Doktorantkę, która trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy.

Piśmiennictwo w poszczególnych pracach cyklu jest starannie dobrane i odnosi się bezpośrednio do poruszanej w rozprawie problematyki. Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie. Głównym celem badania była ocena wpływu mutacji genetycznych w hipercholesterolemii rodzinnej na efekty zastosowanej nowoczesnej terapii hipolipemizującej.

Metodyka badań została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo. Praca powstała w I Klinice i Katedrze Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie od lat diagnozuje się, kontroluje i leczy pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. W ramach rozprawy przeprowadzono badania, których wyniki opublikowano w recenzowanych czasopismach międzynarodowych (łączny IF 8,7, łączna punktacja MNiSW 280):

1. Rogozik J, Głowczyńska R, Grabowski M. Genetic backgrounds and diagnosis of familial hypercholesterolemia. Clin Genet. 2024 Jan;105(1):3-12. doi: 10.1111/cge.14435. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37849044. **Punktacja MEiN: 100, Impact Factor: 2,9**

terapii alirokumabem nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Włączenie inkalisiranu doprowadziło do znacznej, kilkukrotnej redukcji LDL. Takie podejście może być alternatywą dla pacjentów, którzy nie osiągnęli znacznego obniżenia poziomu LDL podczas terapii inhibitorami PCSK9. Publikacja pokazuje jak istotny jest wybór odpowiedniej terapii oraz ile trudności można napotkać na drodze do osiągnięcia celu terapeutycznego.

Na podstawie swoich badań doktorantka wysnuła szereg wniosków. Po pierwsze identyfikacja mutacji genetycznych determinujących hipercholesterolemię rodzinną ma istotne znaczenie przy wyborze nowoczesnych leków hipolipemizujących. Diagnostyka genetyczna stanowi kluczową rolę w ustalaniu spersonalizowanej terapii dla pacjentów. Poza tym u heterozygot z podwójną mutacją w genach *LDLR* i *APOB* nie uzyskano istotnej redukcji LDL w trakcie otrzymywania alirokumabu. Wśród pacjentów z mutacją monogenową (*LDLR* lub *APOB*) stwierdzono wysoką skuteczność terapii i redukcję LDL.

Nie stwierdzono natomiast zależności między fenotypem (obecność rąbka rogówkowego i/lub żółtaków ścięgien), a zidentyfikowaną patogenną mutacją. W czasie rocznej obserwacji utrzymywał się wysoki poziom skuteczności stosowanej terapii. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano działań niepożądanych. U pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH), nietoleracją statyn oraz niewystarczającym spadkiem LDL w trakcie terapii inhibitorami PCSK9, inkalisiran może stanowić obiecującą opcję terapeutyczną. Wnioski zostały przedstawione w sposób przejrzysty i nawiązujący do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantce następujące pytania:

1. Czy spotkała się Pani z pacjentami, którzy nie reagowali na leczenie kolejno alirokumabem, ewolokumabem oraz inkalisiranem ?
2. W jaki sposób najbardziej obiektywnie można stwierdzić nietolerancję statyn ?
3. Czy słaby efekt leczenia alirokumabem u osób z nietolerancją statyn może być częściowo wyjaśniony brakiem udziału statyn w prowadzonej terapii ?

W pracy występują drobne potknięcia stylistyczne i interpunkcyjne, brak jest przecinków w kilku zdaniach podrzędnie złożonych. Potknięcia te nie wpływają jednak istotnie na moją pozytywną ocenę pracy doktorskiej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o Jej dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o opanowaniu warsztatu pracy naukowej. Chciałabym podkreślić, że uzyskane wyniki stanowią cenne źródło wiedzy dotyczące bardzo ważnego tematu leczenia pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.

Przedstawione analizy wnoszą szereg nowych informacji do dalszego wykorzystania praktycznego.

Rozprawa doktorska bez wątpienia spełnia warunki określone w art. 187 Ust. 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z prośbą o dopuszczenie lek. Joanny Katarzyny Rogozik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o nagrodzenie rozprawy doktorskiej. Prośbę swoją motywuję tym, że dotyczy ona bardzo aktualnego, fascynującego tematu, mającego duże znaczenie poznawcze oraz praktyczne. Praca doktorska jest w formie publikacji mających wysoki IF oraz punktację MNiSW, powstała w znakomitym, referencyjnym ośrodku pod kierunkiem ekspertki w dziedzinie hipercholesterolemii rodzinnej.