



PODPIS ZAUFANY
KRZYSZTOF
CHLEBUS
02.05.2025 22:06:49 [GMT+2]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Dr hab. n. med. Krzysztof Chlebus
I Klinika i Katedra Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Joanny Katarzyny Rogozik pt.:
„Ocena wpływu mutacji genetycznych w hipercholesterolemii rodzinnej na efekty
nowoczesnej terapii hipolipemizującej.”**

Problemy podjęte w rozprawie doktorskiej przez lek. Joannę Katarzynę Rogozik dotyczą hipercholesterolemii rodzinnej, która jest najczęstszą chorobą warunkowaną mutacją genetyczną, powodującą zwiększone stężenie cholesterolu oraz związane z tym powikłania w postaci chorób układu sercowo-naczyniowego. Szacuje się, że w Polsce jest od 140 tys. do ok. 190 tys. pacjentów z FH, z czego większość nie jest świadoma choroby i w związku z tym nie leczona. Rodzi to problemy epidemiologiczne w postaci przedwczesnych zachorowań na zawały, udary i inne powikłania miażdżycy. Skala populacyjna problemu oraz jego waga kliniczna sprawiają, że FH jest dużym wyzwaniem dla systemu ochrony zdrowia.

Rozprawę doktorską tworzy cykl trzech spójnych tematycznie publikacji, poruszających tematykę hipercholesterolemii rodzinnej (FH ang. familial hypercholesterolemia), a w szczególności determinantę genetyczną, możliwości diagnostyki oraz leczenia. Cykl publikacji składa się z pracy przeglądowej, pracy oryginalnej oraz publikacji kazuistycznej.

Publikacja przeglądowa zatytułowana „Genetic backgrounds and diagnosis of familial hypercholesterolemia” zawiera systematyczny przegląd literatury podsumowujący aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii i charakterystyki klinicznej pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Sednem pracy jest szczegółowy opis rodzajów znanych mutacji genetycznych leżących u podłoża FH oraz skale służące do diagnostyki. Doktorantka słusznie podkreśla rolę badań genetycznych, których przydatność w realizacji diagnostyki probanta oraz w diagnostyce kaskadowej jest dziś bezspornie złotym standardem w opiece nad pacjentem z podejrzeniem FH. Możliwie wcześnie- optymalnie w dzieciństwie- wykrycie choroby oraz wdrożenie leczenia jest najistotniejszą przesłanką do zmniejszenia ryzyka przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz poprawy oczekiwanej długości życia. Wiemy, że średnia wieku postawienia diagnozy hipercholesterolemii rodzinnej na świecie to 41 lat, zaś rozpoznanie przed 18 rz. jest skuteczne w odniesieniu do zaledwie kilku procent światowej populacji FH. Publikacja stanowi swoisty wstęp do kolejnych w cyklu.

W publikacji oryginalnej zatytułowanej „Gene Mutation in Patients with Familial Hypercholesterolemia and Response to Alirocumab Treatment—A Single-Centre Analysis” przeanalizowano odpowiedź na leczenie alirokumabem w zależności od stwierdzonej mutacji genetycznej. Jednym z interesujących wniosków z analizy jest to, że heterozygoty z podwójną mutacją wykazują słabszą odpowiedź na zastosowaną terapię alirokumabem. W piśmiennictwie światowym taką kumulację mutacji porównuje się czasem w zakresie wyjściowych stężeń LDL cholesterolu oraz oporności na leczenie do homozygot (HoFH). Praca podkreśla wagę

diagnostyki molekularnej w diagnostyce FH oraz pokazuje korelacje między rodzajem mutacji a odpowiedzią na stosowane leczenie.

Cykl kończy publikacja kazuistyczna zatytułowana "Challenges in the management of familial hypercholesterolemia: a case report" prezentująca casus pacjentki z heterozygotyczną postacią FH oraz całkowitą nietolerancją statyn, która ponadto nie reagowała na terapię inhibitorem PCSK9 (w tym wypadku alirokumabem). Dopiero terapia inclisiranem okazała się skuteczna w zakresie osiągnięcia celu terapeutycznego. Potwierdza to nie tylko konieczność stosowania nowoczesnych leków biologicznych u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo- naczyniowego z potwierdzoną mutacją w zakresie FH, ale wskazuje również na praktyczną konieczność dysponowania szerszym wachlarzem terapii umożliwiającym reagowanie na różne sytuacje kliniczne.

Wszystkie trzy prace stanowią spójny cykl tematyczny prezentujący podłoże genetyczne, obraz kliniczny hipercholesterolemii rodzinnej oraz rodzaje i odpowiedni dobór dostępnej nowoczesnej terapii hipolipemizującej.

Lek. Joanna Katarzyna Rogozik we wstępie swojej rozprawy odniosła się do wymienionych wyżej problemów przez co dobrze uzasadniła podjęcie wyznaczonych kierunków i celów badań.

W pierwszej pracy Doktorantka wykonała przegląd systematyczny publikacji dotyczących epidemiologii i charakterystyki klinicznej pacjentów z FH. W drugiej publikacji oceniła wyniki leczenia kohorty własnej pacjentów z FH w kontekście rodzaju mutacji wykrytej w badaniu molekularnym, a w trzeciej opisała przypadek trudnej pacjentki z FH, z nietolerancją na podstawową terapię statynami i nie reagującą na leczenie jednym z dostępnych inhibitorów PCSK9.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską pt.: „Ocena wpływu mutacji genetycznych w hipercholesterolemii rodzinnej na efekty nowoczesnej terapii hipolipemizującej” stanowi zatem spójny cykl trzech artykułów naukowych powiązanych ze sobą tematycznie. Wszystkie zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych znajdujących się na listach MNiSW, indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na Liście Filadelfijskiej (Journal Citation Reports). Są to następujące prace:

1. Rogozik J, Główeczyńska 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

2. Rogozik, J.; Rokicki, J.K.; Grabowski, M.; Główeczyńska, 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

3. Rogozik J, Grabowski M and Główeczyńska 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

Łącznie: wskaźnik oddziaływania tych trzech publikacji wynosi 8,7, liczba punktów MEiN 280.

Zgodnie z wymaganiami art. 187 ustawy Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. Joanny Katarzyny Rogozik jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, który, co warto podkreślić, jest aktualny zarówno z punktu widzenia praktyki klinicznej, jak i oceny potrzeb organizacyjnych dla poprawy wykrywania, jak i skutecznego leczenia pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.. Dlatego prezentowane wyniki mają też znaczenie aplikacyjne dla programów polityki zdrowotnej, co traktuję jako ważny i potrzebny element prac naukowych w naszym kraju.

Pierwsza praca zatytułowana „Genetic backgrounds and diagnosis of familial hypercholesterolemia” stanowi dobre wprowadzenie dla całej rozprawy. Publikacja przeglądowa zawiera systematyczny przegląd literatury podsumowujący aktualny stan wiedzy dotyczący częstości występowania i obrazu klinicznego hipercholesterolemii rodzinnej. Praca wyczerpująco demonstruje dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania FH w populacjach na całym świecie. Omawia również stanowiska poszczególnych narodowych i ponadnarodowych towarzystw naukowych w zakresie rekomendowanych algorytmów postępowania w diagnostyce FH, zarówno dla postaci hetero- jak i homozygotycznej. Autorka omówiła szczegółowo rodzaje mutacji genetycznych leżących u podłoża FH, wagę badań genetycznych w diagnostyce FH oraz skale pomocne w postawieniu właściwego rozpoznania. Istotne jest to, że problematyka hipercholesterolemii rodzinnej pokazana jest w szerszym kontekście prewencji chorób sercowo-naczyniowych oraz wagi problemu dla zdrowia publicznego. Wykonany w pierwszej pracy przegląd systematyczny piśmiennictwa wskazuje na szerokie spojrzenie Autorki na problem hipercholesterolemii rodzinnej.

Druga publikacja stanowi klasyczne doniesienie oryginalne. Przedstawiono w niej wyniki leczenia w kontekście występowania określonych mutacji genetycznych hipercholesterolemii rodzinnej. Dotyczy to 17 pacjentów, z czego większość stanowiły kobiety (76.5%). Pacjenci spełniali kryteria krajowego programu leczenia FH, a 23,5% miało udokumentowaną nietolerancję co najmniej 2 statyn.

Poziom cholesterolu całkowitego u uczestników przed leczeniem alirokumabem wynosił 281,3 (85,1) mg/dL, podczas gdy poziom LDL wynosił 206,1 (82,6) mg/dL. Po 12 tygodniach leczenia dawką 150 mg alirokumabu podawaną co dwa tygodnie podskórną, średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 169,7 (98,9) mg/dL, a stężenie LDL 95,8 (95,7) mg/dL.

Wyniki badań genetycznych w obserwowanej kohorcie prezentowały się następująco: 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.

Z kolei patognomiczne cechy hipercholesterolemii rodzinnej obecne były: rąbek rogówkowy przed ukończeniem 45 roku życia u 60% pacjentów z mutacją LDLR, zaś żółtaki ściegien u dwóch pacjentów z mutacją w genie APOB.

Nie stwierdzono zależności między fenotypem (obecność rąbka rogówkowego i/lub żółtaków ściegien), a zidentyfikowaną patogenną mutacją. Nie znaleziono również powiązania

pomiędzy stężeniem którejkolwiek z frakcji cholesterolu, a objawem klinicznym (żółtaki ścięgien, rąbek rogówkowy) jako cech typowo związanych z FH.

Ważnym z perspektywy praktyki klinicznej wynikiem, było wykazanie, 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. Wynik ten jest w kontrze do danych z piśmiennictwa światowego, z których wynika, że pacjenci z mutacją w zakresie LDLR mają średnio wyższe wartości LDL-C i słabiej reagują na leczenie od pacjentów z mutacją w zakresie APOB. Uzyskane proporcje wynikają prawdopodobnie z niskiej liczebności obserwowanej grupy.

Dwunastu pacjentów, u których nastąpił spadek poziomu LDL o ponad 30% w stosunku do wartości wyjściowych, kontynuowali leczenie alirokumabem. Po roku terapii średni poziom LDL wynosił 49,4 mg/dL (33,8 mg/dL) wśród pacjentów z mutacją LDLR i 59,8 mg/dL (29,7 mg/dL) u osób z mutacją APOB.

W czasie rocznej obserwacji utrzymywał się wysoki poziom skuteczności dobrej tolerancji stosowanej terapii. Nie odnotowano żadnych przypadków MACE.

Wyniki publikacji wskazują, że identyfikacja podwójnej heterozygotyczności poprzez testy genetyczne jest kluczowa dla określenia skuteczności alirokumabu jako wyboru leczenia u pacjentów z FH. Jest to zgodne ze stanowiskiem EAS i ESC uznającym wagę diagnostyki genetycznej w rozpoznawaniu FH.

W trzeciej publikacji. Autorka zaprezentowała przypadek pacjentki z heterozygotyczną postacią FH oraz całkowitą nietolerancją statyn, u której nie uzyskano odpowiedzi na leczenie alirokumabem. Kolejna opcja terapeutyczna czyli inklisiran, pozwoliła na skuteczne uzyskanie spadku frakcji LDL cholesterolu z wyjściowych wartości wynoszących 235mg/dL do 34mg/dL. Efekt był trwały w czasie rocznej obserwacji. Kazuistyczna praca pokazała praktyczne aspekty terapii pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, ze szczególnym uwzględnieniem opcji terapeutycznych dostępnych w zakresie programu lekowego B101.

Zaletą cyklu prac rozprawy doktorskiej jest wnikliwe przedstawienie i przedyskutowanie potencjalnych ograniczeń wykonanych badań. W pełni zgadzam się ze stwierdzeniem Autorki w pracy oryginalnej, że jej ograniczeniem jest mała liczba pacjentów. W tym kontekście warto byłoby rozważyć modyfikację pkt. 3 wniosków szczegółowych („Nie stwierdzono zależności między fenotypem (obecność rąbka rogówkowego i/lub żółtaków ścięgien), a zidentyfikowaną patogenną mutacją”) poprzez dopisanie uwagi, że wniosek ten obejmuje badaną kohortę, której liczebność z założenia uniemożliwia formułowanie opinii dotyczących całej populacji FH.

Dyskusja każdej z prac jest napisana rzeczowo i jest spójna z wstępem, wyznaczonymi celami pracy oraz uzyskanymi wynikami. Jak napisałem wcześniej bardzo pozytywnie oceniam krytyczne odniesienie się do uzyskanych wyników poprzez pogłębione i ciekawe omówienie ich ograniczeń.

Autorka właściwie wykorzystała dane z piśmiennictwa. Piśmiennictwo w każdej z prac jest trafnie dobrane i właściwie przytoczone. Doktorantka cytuje najważniejsze i najbardziej

aktualne publikacje z zakresu współczesnej wiedzy o hipercholesterolemii rodzinnej. Jednak w części omawiającej skuteczność leczenia FH zabrakło moim zdaniem pracy, która opisała pierwsze polskie doświadczenia w leczeniu inhibitorami PCSK9: „Chlebus K, Cybulska B, Dobrowolski P, Romanowska-Kocejko M, Żarczyńska-Buchowiecka M, Gilis-Malinowska N, Stróżyk A, Borowiec-Wolna J, Pajkowski M, Bobrowska B, Rajtar-Salwa R, Kwapiszewska A, Waluś-Miarka M, Chmara M, Gałaska R, Małecki M, Zdrojewski T, Gruchała M. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitor therapy in patients with familial hypercholesterolemia within a therapeutic program in Poland: Preliminary multicenter data. *Cardiol J.* 2022;29(1):62-71. doi: 10.5603/CJ.a2022.0003. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35146730; PMCID: PMC8890405.

Metody statystyczne w każdej publikacji są precyzyjnie przedstawione i prawidłowo użyte.

Rozprawę doktorską Autorka przedstawiła w formie oddzielnego opracowania stanowiącego jej podsumowanie. Podsumowanie to na 73 stronach zawiera syntetyczny wstęp dobrze uzasadniający celowość badań, zbiorcze dla trzech prac określenie sześciu celów podjętych badań, wykaz i kopie artykułów stanowiących monotematyczny cykl publikacji, syntetyczne podsumowanie uzyskanych w cyklu publikacji wyników, wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Ponadto w zbiorczym podsumowaniu rozprawy Autorka wskazała 48 głównych pozycji piśmiennictwa oraz zawarła oświadczenia współautorów prac co do ich udziału w badaniach i publikacjach. Opisane wyżej zbiorcze opracowanie podsumowujące i prezentujące cykl publikacji jest napisane bardzo dobrze w sposób przejrzysty i syntetyczny. Praca zawiera również wykaz użytych skrótów oraz rycin. Nie znalazłem niestety informacji dotyczącej pochodzenia użytych rycin. Warto uzupełnić edycję pracy o ten szczegół, nawet wtedy, gdy są one autorstwa Doktorantki.

W mojej ocenie cały projekt trzech publikacji i cała rozprawa doktorska lek. Joanny Katarzyny Rogozik stanowią spójną i zamkniętą całość. Kompleksowo odnoszą się do hipercholesterolemii rodzinnej, zarówno w aspekcie diagnostycznym, jak i terapeutycznym. Cykl publikacji stanowi ciekawą analizę omawianych zagadnień i pogłębia dostępną wiedzę w tej dziedzinie. Pozwala to stwierdzić, że zgodnie z wymaganiami art. 187 ustawy Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, który jest bardzo aktualny dla praktyki klinicznej w Polsce i który charakteryzujące się ważnym celem i znaczeniem aplikacyjnym.

Rozprawa i wyniki przeprowadzonych badań z pewnością stanowią oryginalny dorobek Doktorantki oraz reprezentowanego przez Nią Ośrodka. W oparciu o powyższą recenzję uważam, że rozprawa doktorska lek. Joanny Katarzyny Rogozik spełnia wszystkie warunki określone w ustawie o tytule i stopniach naukowych i **wnoszę do Wysokiej Rady o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Dr hab. n. med. Krzysztof Chlebus Gdańsk, 20 kwietnia 2025 r.