

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Jakuba Morze pt.: Badanie metabolomu w ocenie ryzyka i przebiegu niewydolności serca (Application of metabolomics in the assessment of risk and progression of heart failure).

Rozprawa doktorska lek. Jakuba Morze zrealizowana została pod kierunkiem prof. Andrzeja Rynkiewicz i prof. Marta Guasch-Ferre.

Dotyczy niezwykle interesującego i ważnego dla kardiologii, przede wszystkim prewencyjnej tematu poszukiwania markerów/modelów przewidujących wystąpienie niewydolności serca. Niewydolność serca pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu wciąż charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i stanowi ważny problem w kardiologii. Świętym Graalem medycyny prewencyjnej byłoby wynalezienie markeru, który przewidywałby rozwój choroby albo umożliwił jej rozpoznanie na bardzo wczesnym etapie. W niniejszej pracy podjęto próbę identyfikacji profili metabolomicznych związanych z rozwojem i przebiegiem niewydolności serca.

Przedłożony do recenzji manuskrypt zawiera 195 strony maszynopisu i ma tradycyjny układ, składa się ze strony tytułowej, spisu treści, streszczenia w wersji angielskiej i polskiej, wstępu, celów pracy, materiałów i metod, wyników, dyskusji z podsumowania i wniosków oraz piśmiennictwa. Praca zawiera 18 tabel i 45 rycin. Brakuje mi w tej strukturze wykazu skrótów zwłaszcza, że lek. Jakub Morze używa niektórych, które mogą nie być powszechnie znane (np. HSSHF, MCT1, PDH czy MPC). Brakuje mi również w tym bardzo dobrze zredagowanym raporcie: kopii powiadomienia komisji bioetycznej o prowadzonym badaniu (UK Biobank otrzymał zgodę Komitetu Etyki Badań Północno-Zachodniego NHS - numer zgody: 11/NW/0382), jak i wskazania źródeł finansowania pracy.

W obszernym wstępie doktorant omówił podstawy dotyczące niewydolności serca w oparciu o najnowsze piśmiennictwo i zalecenia, opisując definicję, przyczyny, występowanie, rokowanie i wyniki leczenia. Opisano bardzo dokładnie biochemiczne markery używane do rozpoznawania i monitorowania niewydolności serca, zarówno te uznane i używane rutynowo jak i te które nie są jeszcze używane rutynowo w praktyce klinicznej. Obszerną część

wstępu stanowi opis metabolizmu mięśnia sercowego i metabolitów w zdrowym i niewydolnym sercu. Doktorant opisuje nieprawidłowości w określonych ścieżkach metabolicznych podczas niewydolności serca mogące prowadzić do wzrostu poziomu krążących metabolitów, które mogą być potencjalnymi kandydatami na biomarkery niewydolności serca. Następnie autor opisuje strategie badań opartych na analizie metabolitów: nieskierowaną (non-targeted) i skierowaną (targeted) metabolomikę, używanych do wyodrębnienia unikalnych cech metabolitów związanych z cechami klinicznymi. Obszernie opisuje badania prospektywne i retrospektywne dotyczące tego tematu. Wstęp przedstawionej pracy doktorskiej wskazuje na rozległą wiedzę doktoranta w podjętej pracy doktorskiej.

Badanie opiera się na założeniu, że zmiany metaboliczne w określonych ścieżkach (np. metabolizm kwasów tłuszczowych, glikoliza i metabolizm aminokwasów) są istotnie związane z wystąpieniem i postępem niewydolności serca. Głównym celem (Cel Badawczy 1) badania było zidentyfikowanie szlaków metabolicznych niezależnie związanych z rozwojem niewydolności serca

1a) ocena związków między metabolitami w osoczu a wystąpieniem niewydolności serca w trakcie obserwacji

1b) opracowanie sygnatur metabolomicznych związanych z niewydolnością serca, reprezentujących wspólne ryzyko metaboliczne w patogenezie tej choroby.

Cele drugorzędowe pracy obejmowały: ocenę związku między miarami metabolitów w osoczu a funkcją lewej komory serca, ocenianą za pomocą rezonansu magnetycznego oraz ocenę związku między pomiarami metabolitów w osoczu a sygnaturami metabolomicznymi niewydolności serca a przeżyciem uczestników z niewydolnością serca.

Badanie oparte jest o dane z prospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego UK Biobank. Dane z UK Biobank mogą być udostępniane i wykorzystywane przez zewnętrznych współpracowników po złożeniu wniosku badawczego w celu uzyskania aprobaty i po opłaceniu opłaty za dostęp. Dane wykorzystane w tym badaniu zostały pozyskane w ramach projektu nr 75001, zatytułowanego "Association of Metabolomic Profiles with MRI Traits of Cardiac Structure and Function and with the Risk of Incident Heart Failure in the UK Biobank Cohort". Projekt ten został zatwierdzony 23 września 2021 roku na

okres trzech lat. Należy podkreślić, że lek Morze jest głównym badaczem w tym projekcie i pogratulować mu sukcesu w uzyskaniu dostępu do tej olbrzymiej bazy danych.

Z grupy 502 422 uczestników UK Biobank wyodrębniono 118 021 uczestników z wynikiem badania metabolitów metodą NMR. Z analizy wykluczono uczestników z czynnikami ryzyka niewydolności serca takimi jak choroba wieńcowa, choroba zastawkowa serca, migotanie przedsionków, cukrzyca i leczona hypercholesterolemia i ostatecznie analizę przeprowadzono na 93 922 uczestnikach. Grupa z rozpoznaną niewydolnością serca składała się z 690 chorych. Badanie i pomiar metabolitów został przeprowadzony przez Nightingale Health Ltd (Helsinki, Finlandia). Scharakteryzowano 249 różnych metabolitów w osoczu krwi uczestników badania. Autor szczegółowo opisuje metodykę badań, strukturę bazy danych, punkty końcowe badania i proces przetwarzanie danych.

Metody statystyczne zostały omówione bardzo szczegółowo, pomimo zaawansowanych modeli statystycznych w sposób jasny i profesjonalny. Do analizy statystycznej użyto prawidłowych testów. Podkreśleniu i docenieniu należy fakt, że doktorant używa skomplikowanych i zaawansowanych modeli statystycznych.

W sekcji dotyczącej wyników doktorant w przedstawia przejrzyste ryciny i tabele podsumowujące analizę statystyczną. Spośród 90 pomiarów metabolitów związanych z wystąpieniem niewydolności serca 23 metabolitów było powiązanych niezależnie z wystąpieniem niewydolności serca. Podsumowując zebrany materiał badawczy został wszechstronnie przeanalizowany zgodnie z przedstawionymi założeniami.

Na wstępie dyskusji lek. Morze podsumowuje najważniejsze wyniki pracy w powiązaniu z postawionymi celami badawczymi. Najsilniejsze powiązanie ryzyka obserwowano dla "Trójglicerydów, kwasów tłuszczowych i innych lipidów" (wzrost ryzyka o 29%), "Albumina-Aminokwasów" (wzrost ryzyka o 19%) oraz "pozostałości trójglicerydowych lipoprotein" (wzrost ryzyka o 15%). W kolejnych etapach dyskusji doktorant omawia szczegółowo potencjalne mechanizmy wyników. W przedstawionej analizie udało się wykazać związek pomiędzy metabolitami a funkcją lewej komory serca ocenioną w rezonansie magnetycznym, jak również ich wpływ na śmiertelność wśród pacjentów z rozpoznaną już NS.

W badaniu zaobserwowano odwrotną zależność między ryzykiem niewydolności serca a podwyższonymi stężeniami metabolitów, takich jak kwasy tłuszczowe omega-3, małe cząsteczki HDL, albumina oraz specyficzne aminokwasy jak alanina i histydyna. Z kolei metabolity takie jak ciała ketonowe, bardzo duże cząsteczki HDL i acetylowane glikoproteiny wykazały pozytywną zależność z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca. Niniejsze badanie dostarcza dowodów obserwacyjnych, które mogą przyczynić się do identyfikacji nowych biomarkerów metabolicznych w NS.

Ostatnim rozdziałem pracy jest lista starannie dobranej literatury. Znamienita część literatury została opublikowana w ostatnich 10 latach.

Niewątpliwie jedną z najmocniejszych stron niniejszej pracy jest duża grupa badana, prospektywny charakter badania i nowatorskie podejście. Doktorant wykazała się właściwą dla badacza rezerwą oraz obiektywizmem do uzyskanych wyników, potwierdzającą dojrzałość naukową oraz należyty warsztat badawczy. Podkreśleniu należy fakt, że analiza tak dużej grupy chorych wymaga doskonałego warsztatu obróbki danych, wiedzy statystycznej i umiejętności obsługi programów statystycznych.

Nie mam uwag krytycznych co do zastosowanych metod badawczych, raportowania wyników, przedstawienia ich w dysertacji. W kontekście tego badania mam natomiast pytania do Doktoranta na które chciałbym uzyskać odpowiedź w trakcie publicznej obrony:

- 1) Jak ocenia doktorant możliwości zastosowania badanych metabolitów w praktyce klinicznej? Czy te metabolity są lepszymi markerami do rozpoznania czy mogą też być użyteczne w monitorowaniu leczenia/postępu choroby?
- 2) Z badania wyłączone chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową i czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Jako, że choroba wieńcowa stanowi jedną z głównych przyczyn niewydolności serca nasuwa się pytanie jaka była częstość de novo choroby wieńcowej czy cukrzycy w okresie obserwacji i czy mogło to mieć wpływ na wyniki badania? Ciekawy jestem czy doktorant brał pod uwagę zbadanie grupy chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową?

W podsumowaniu, rozprawa doktorska lek Jakuba Morze stanowi istotny i oryginalny wkład do badań nad niewydolnością serca ze względu na dużą grupę badaną i nowatorskie techniki badawcze.

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 Wysockiej Rady Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Jakuba Morze do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dworakowski

Dr hab. n med. Rafał Dworakowski FESC, FRCP

Consultant Cardiologist, Kings College Hospital, London

Honorary Senior Lecturer Kings College London