Szczecin, 06.07.2026

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Mateusza Maligłówki pt. “Wpływ inklisiranu na subkliniczne markery miażdżycy wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego” wykonanej pod kierunkiem dr hab. Łukasza Bułdaka prof. SUM z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Wydziału Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Inklisiran jest nowoczesnym lekiem hipolipemizującym, który w oparciu o mechanizm małego interferującego RNA (siRNA) wybiórczo hamuje w hepatocytach translację mRNA kodującego konwertazę proproteinową subtilizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). PCSK9 odgrywa istotną rolę w regulacji metabolizmu cholesterolu LDL (LDL-C) poprzez nasilenie degradacji receptorów LDL w komórkach wątroby. Zahamowanie syntezy PCSK9 prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, co skutkuje nasilonym wychwytem cząstek LDL z krążenia prowadząc do długotrwałego i stabilnego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy. Inklisiran znajduje zastosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, oraz z mieszaną dyslipidemią, najczęściej w skojarzeniu ze statyną lub innymi lekami hipolipemizującymi. Może być również stosowany u pacjentów, u których leczenie statynami jest przeciwwskazane albo źle tolerowane.
W badaniach klinicznych wykazano, że inklisiran powoduje redukcję stężenia LDL-C średnio o około 50% w porównaniu z placebo. Efekt ten utrzymuje się w czasie, co wskazuje na długotrwałą skuteczność terapii przy stosunkowo rzadkim podawaniu leku. Poza wpływem na LDL-C obserwowano również korzystne zmiany w zakresie innych parametrów lipidowych, takich jak cholesterol nie-HDL, apolipoproteina B, triglicerydy oraz lipoproteina(a). Z klinicznego punktu widzenia szczególne znaczenie ma możliwość stosowania inklisiranu u pacjentów z dużym i bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy mimo leczenia standardowego nie osiągają zalecanych wartości docelowych LDL-C. Lek może więc stanowić istotny element intensyfikacji terapii hipolipemizującej, zwłaszcza u chorych wymagających trwałej i przewidywalnej redukcji cholesterolu LDL. Należy jednak podkreślić, że podstawowym i najlepiej udokumentowanym efektem terapeutycznym inklisiranu pozostaje obniżenie stężenia LDL-C. Ocena wpływu tego leku na punkty końcowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu czy śmiertelność sercowo-naczyniowa, wymaga dalszych dużych badań klinicznych.
Oprócz działania hipolipemizującego inklisiranu przedmiotem zainteresowania pozostają jego potencjalne właściwości plejotropowe, tj. wykraczające poza jego podstawowy, zdefiniowany dotychczas mechanizm działania terapeutycznego, w tym przypadku poza redukcję stężenia LDL-C. Ponieważ PCSK9 uczestniczy nie

tylko w metabolizmie lipidów, lecz także w procesach zapalnych, funkcji śródbłonka, aktywacji płytek krwi, zakrzepicy oraz progresji miażdżycy, zahamowanie jejekspresji może teoretycznie wywierać dodatkowy korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Obecne dane dotyczące plejotropowego działania inklisiranu mają jednak głównie charakter wstępny, efekty te należy interpretować ostrożnie i odróżniać od dobrze udokumentowanego działania hipolipemizującego. Dlatego też badania mające na celu wskazanie mechanizmów potencjalnie plejotropowego działania inklisiranu są jak najbardziej uzasadnione.

Na rozprawę doktorską lek. Mateusza Maligłówki składają się trzy opublikowane prace, tj. 2 prace oryginalne: Maligłówka, M., Dec, A., Bułdak, Ł., Okopień, B. (2025). The Effects of Inclisiran on the Subclinical Inflammatory Markers of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients at High Cardiovascular Risk. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 18(6), 832. (IF= 4,8) i Maligłówka, M., Dec, A., Bułdak, Ł., Okopień, B. (2025). The Effects of Inclisiran on the Subclinical Prothrombotic and Platelet Activation Markers in Patients at High Cardiovascular Risk. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 12(9), 355. (IF=2,3) oraz praca przeglądowa – Maligłówka, M., Bułdak, Ł., Okopień, B., Bołdys, A. (2021). Skutki hamowania funkcji PCSK9 w obrębie wybranych tkanek. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 385-397. We wszystkich powyższych publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, jego udział w powstaniu wymienionych prac wynosi 60%, co zostało potwierdzone przez pozostałych współautorów poszczególnych prac. Ponadto przedłożona do oceny praca zawiera wstęp, omówienie prac składających się na pracę doktorską obejmujące przedstawienie hipotezy badawczej i celu pracy, materiałów i metody, wyników, dyskusji oraz wniosków, jak również streszczeń w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, opinię komisji bioetycznej, kopie publikacji oraz oświadczenia współautorów. Piśmiennictwo jest adekwatnie dobrane i cytowane.

We wstępie, podzielonym na podrozdziały, Doktorant przedstawił epidemiologię i patofizjologię miażdżycy, w tym miażdżycy w grupie pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) oraz miażdżycy w grupie pacjentów z wywiadem incydentów sercowo-naczyniowych. Kolejna część wstępu poświęcona jest konwertazie probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny (PCSK9). Ostatni z podrozdziałów wstępu omawia terapie hipolipemizujące, które modulują aktywność PCSK9.

W oparciu o przesłanki zawarte we wstępie Doktorant sformułował cele badawcze obejmujące ocenę potencjału hipolipemizującego inklisiranu i jego działań plejotropowych, a mianowicie redukcję markerów stanu zapalnego, aktywności płytek krwi i aktywności zakrzepowej osocza podczas 3 miesięcznej terapii pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z rozpoznaną HeFH lub bez takiego rozpoznania.

Dla zrealizowania postawionych celów Doktorant przeprowadził szereg badań, w których uczestniczyli pełnoletni pacjenci niespełniający kryteriów wyrównania gospodarki lipidowej przy leczeniu statyną w

maksymalnych dawkach (40 mg rozuwastatyny, 80 mg atorwastatyny) przez 6 miesięcy poprzedzających badanie, a przypadku nietolerancji statyn maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub też ezetymibu co najmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania przy braku objawów nietolerancji i klasyfikowani do grupy co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wg ESC z rozpoznaniem HeFH (> 8 pkt w skali DLCN) (grupa 1, n=10), jak również bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego bez rozpoznania HeFH (≤ 8 w skali DLCN) (grupa 2, n=14) z wywiadem incydentów sercowo-naczyniowych. Z badania wyłączono pacjentów niepełnoletnich, z wtórną postacią hipercholesterolemii, niewyrównaną niewydolnością serca (NYHA III/IV), cukrzycą, chorobą nowotworową w czasie ostatnich 5 lat przed rozpoczęciem badania, niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh B i C), uzależnieniem od alkoholu lub substancji psychoaktywnych, w tym nikotyny, ostrym i przewlekłym procesem zapalnym, nieprawidłowymi parametrami w badaniach laboratoryjnych (ALT i AST > 3x GGN, bilirubina > 1,2 mg/dl, Hb < 10 g/dl lub > 16 g/dl, RBC < 3,5 M/µl lub > 5,5 M/µl, WBC < 3,5 K/µl lub > 10 K/µl, PLT < 140 K/µl lub > 400 K/µl, TG > 500 mg/dl, HbA_{1c} >7%). U uczestników badania wykonano standardowe badania kliniczne i laboratoryjne umożliwiające kwalifikację do badania oraz w celu niniejszego eksperymentu badawczego dokonano oceny potencjalnych czynników ryzyka subklinicznej aterogenezy, tj. oznaczenie markerów stanu zapalnego (PTX3, IL-18, CD40L), markerów aktywności zakrzepowej osocza (fibrynogen, osoczowy czynnik krzepnięcia VIII (FVIII), PAI-1) oraz markerów aktywacji płytek krwi (PF-4, P-selektyna). Do oznaczania wybranych parametrów służących weryfikacji hipotezy badawczej (PTX3, IL-18, CD40L, fibrynogen, FVIII, PAI-1, PF-4, P-selektyna) zastosowano metodę immunoenzymatyczną ELISA zgodnie z protokołem producenta. Zakwalifikowani do udziału w eksperymencie uczestnicy otrzymali iniekcję podskórną inklisiranu, a wyżej wymienione badania laboratoryjne wykonano przed oraz po 12 tygodniach od podania leku. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej (w tym modele korelacji i regresji liniowej). W opisie metodycznym brakuje określenia zastosowanej dawki inklisiranu. W kryteriach włączenia podano wcześniejsze leczenie statyną i ezetymibem, ale nie jest do końca jasne, czy te leki były kontynuowane bez zmian przez cały okres badania. Wyniki podają, że 10% pacjentów z grupy 1 i 42,9% z grupy 2 osiągnęło LDL-C <70 mg/dL, opisując to jako cel dla pacjentów wysokiego ryzyka. Jednakże, grupa 2 jest opisana jako pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a dla pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w wytycznych ESC/EAS celem jest zwykle redukcja LDL-C o ≥50% oraz LDL-C <55 mg/dL, natomiast <70 mg/dL dotyczy wysokiego, a nie bardzo wysokiego ryzyka. W związku z powyższym powinno się osobno analizować odsetek pacjentów z grupy 2 osiągających <55 mg/dL, albo uzasadnić, dlaczego zastosowano próg <70 mg/dL także u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka. Brakuje również informacji, czy stosowano korektę na wielokrotne testowanie, np. Bonferroniego, w razie jej braku wyniki powinny być opisane jako eksploracyjne.

Wdrożenie 12 tygodniowej terapii inklisiranem spowodowało istotny statystycznie spadek stężenia

cholesterolu całkowitego w obu badanych grupach: grupa 1: z 287,6 ± 94,2 do 215,2 ± 89,1 (mg/dl), p = 0,022; grupa 2: z 211,7 ± 52,7 do 147,6 ± 55,4 (mg/dl), p < 0,001) a także cholesterolu LDL: grupa 1: z 180,8 ± 73,3 do 114,7 ± 71,5 (mg/dl), p = 0,031; grupa 2: z 129,6 ± 46,8 do 63,4 ± 43,6 (mg/dl), p < 0,001. Stopień spadku TC oraz LDL-C między grupami nie różnił się w sposób istotny statystycznie. W obrębie analizowanych subklinicznych markerów stanu zapalnego, w obu grupach odnotowano spadek stężenia PTX3: grupa 1: z 1336,33 ± 395,15 do 1121,75 ± 351,17 [pg/ml], p = 0,013; grupa 2: z 1610,76 ± 537,78 do 1376,92 ± 529,19 [pg/ml], p = 0,017, a także IL-18: grupa 1: z 11,89 (9,72–13,98) do 9,15 (8,62–10,06) [pg/ml], p = 0,005; grupa 2: z 11,58 (10,87–16,97) do 9,65 (8,43–10,95) [pg/ml], p = 0,003. Stopień spadku PTX3 oraz IL-18 nie różnił się statystycznie między grupami. Ponadto nie obserwowano zmian stężenia CD40L w żadnej z grup. Wśród subklinicznych markerów zakrzepicy, statystyczny spadek po 3 miesiącach terapii w obu grupach dotyczył FVIII: grupa 1: z 33,3 ± 22 do 22 ± 14,5 (ng/ml), p = 0,006; grupa 2: z 37 ± 16,9 do 29,3 ± 16,4 (ng/ml), p = 0,002. Stopień spadku nie różnił się między grupami. Ponadto w grupie 2 obserwowano statystycznie istotny spadek stężenia fibrynogenu: z 51,4 (33,2–72,7) do 42,6 (31,3–57,2) (µg/ml), p = 0,035. Stężenie PAI-1 nie uległo zmianie w żadnej z grup. Jedynym subklinicznym markerem aktywacji płytek, którego stężenie uległo istotnemu spadkowi po 3 miesiącach w grupie 2 był PF-4: z 286 (272–295,5) do 272 (268–281,5) (ng/ml), p = 0,04. W analizie wyników należałoby uwzględnić, że leczenie przeciwpłytkowe silnie zaburza interpretację markerów płytkowych (w grupie 1 ASA stosowało 30% pacjentów, a w grupie 2 aż 93%; różnica była istotna statystycznie). Ponadto ASA może bezpośrednio wpływać na wyniki dotyczące PF-4, P-selektyny/sCD62P i ogólnej aktywacji płytek.

W kolejnej części rozprawy, dyskusji Autor umiejętnie odniósł własne obserwacje do obserwacji już opublikowanych, uwzględniając aktualnie dostępne piśmiennictwo. W dyskusji oprócz powyżej wskazanych informacji dotyczących metodyki badania należałoby się również odnieść do różnic pomiędzy grupami dotyczącymi wieku, glikemii i TC na początku badania, które mogą wpływać na odpowiedź zapalną i metaboliczną, a przy wielkości badanej próby są to zmienne które trudno skorygować statystycznie.

Na podstawie przeprowadzonych badań Autor sformułował następujące wnioski: 1) po trzech miesiącach terapii, inklisiran okazał się być efektywnym lekiem hipolipemizującym bez względu na etiologię miażdżycy (spadek stężenia TC oraz LDL-C zarówno w grupie z HeFH jak i bez); 2) poza działaniem hipolipemizującym, inklisiran wydaje się również korzystnie wpływać na wybrane subkliniczne markery związane z patofizjologią miażdżycy takie jak stan zapalny, aktywność zakrzepowa osocza oraz płytek krwi, a tym samym wykazywać działania plejotropowe. Sformułowane przez Doktoranta wnioski dobrze oddają uzyskane wyniki, wynikają bezpośrednio z analizy danych uzyskanych w czasie realizacji badań.

Reasumując należy stwierdzić, że cel pracy został w pełni zrealizowany, a uzyskane wyniki są oryginalnym osiągnięciem Autora, który dobrze opanował niełatwy warsztat badawczy i wykazał dobre merytoryczne przygotowanie. Uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dlatego też zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lek. Mateusza Maligłówki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na bardzo wysoki poziom merytoryczny pracy, docenionej również przez grono międzynarodowych ekspertów, wnioskuję o wyróżnienie pracy *summa cum laude*. Wyniki pracy opublikowano w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Pharmaceuticals* (IF= 4,8) i *Journal of Cardiovascular Development and Disease* (IF=2,3)

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez Marek Droździk
Data: 2026.07.06 12:23:33 CEST

Prof. dr hab. n. med. Marek Droździk