- Łódź 08.07.2026

- prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel
- Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
- Uniwersytet Medyczny w Łodzi

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lekarza Mateusza Maligłówki
pt. „Wpływ inklisiranu na subkliniczne markery miażdżycy wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego”

promotor: dr hab. n.med. Łukasz Bułdak, prof. SUM
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej

Tematyka przedstawionej rozprawy wpisuje się w jeden z najdynamiczniej rozwijających się obszarów współczesnej lipidologii i farmakologii klinicznej. Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów PCSK9- alirokumabu, ewolokumabu, a następnie inklisiranu (siRNA), stanowiło jeden z najważniejszych postępów ostatnich lat w leczeniu zaburzeń lipidowych. Jednocześnie większość dotychczasowych badań klinicznych koncentrowała się przede wszystkim na skuteczności obniżania stężenia LDL-C i redukcji incydentów sercowo-naczyniowych.

Znacznie mniej wiadomo natomiast o wpływie inklisiranu na proces zapalny, aktywność zakrzepową oraz funkcję płytek krwi, czyli elementy określane obecnie jako rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe. W tym kontekście podjęta przez Doktoranta problematyka jest aktualna, uzasadniona klinicznie i posiada istotny potencjał poznawczy.

Rozprawa została przygotowana jako cykl publikacji obejmujący trzy prace, z których dwie są publikacjami oryginalnymi opublikowanymi w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym*: The Effects of Inclisiran on the Subclinical Inflammatory Markers of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients at High Cardiovascular Risk.* Pharmaceuticals, 2025 [IF-4.8; MNiSW- 100]; *The Effects of Inclisiran on the Subclinical Prothrombotic and Platelet Activation Markers in Patients at High Cardiovascular Risk.* J Cardiovasc Dev Dis, 2025. [IF-2.3; MNiSW- 20]; natomiast jedna stanowi artykuł przeglądowy *„Skutki hamowania funkcji PCSK9 w obrębie wybranych tkanek”* [MNiSW 40] poświęcony biologii PCSK9 opublikowany w polskim czasopiśmie Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2021. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem.

W załącznikach zawarto pełnotekstowe publikacje, oświadczenia autorów o merytorycznym udziale w powstawaniu publikacji. Na szczególne podkreślenie zasługuje znaczący, deklarowany 60% udział Doktoranta we wszystkich publikacjach.

Z przedstawionych oświadczeń współautorów wynika, że lekarz Mateusz Maligłówka odgrywał wiodącą rolę zarówno w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu protokołu badawczego, rekrutacji pacjentów, gromadzeniu materiału klinicznego, analizie uzyskanych wyników, ich interpretacji, jak również w przygotowaniu manuskryptów do publikacji.

Tak znaczny i konsekwentny udział we wszystkich etapach realizacji projektu badawczego świadczy o samodzielności naukowej Doktoranta oraz jego umiejętności planowania, prowadzenia i publikowania badań klinicznych. W mojej ocenie przedstawiony zakres wkładu własnego jednoznacznie potwierdza, że uzyskane wyniki stanowią w przeważającej mierze efekt pracy naukowej Doktoranta.

Układ pracy jest logiczny i zgodny z wymaganiami stawianymi rozprawom doktorskim. Poszczególne części płynnie przechodzą od uzasadnienia badań poprzez hipotezę, opis materiału i metod aż do prezentacji wyników i dyskusji. Rozprawa liczy 89 stron.

Wstęp

Wstęp napisano bardzo starannie. Autor wykazał się bardzo dobrą znajomością współczesnych poglądów dotyczących patogenezy miażdżycy, biologii PCSK9 oraz mechanizmu działania inklisiranu. Szczególnie wartościowe jest zwrócenie uwagi na znaczenie zapalenia, aktywacji płytek oraz zaburzeń hemostazy jako elementów ryzyka rezydualnego.

Hipoteza badawcza

Hipoteza została sformułowana jasno i jest logiczną konsekwencją przedstawionego przeglądu piśmiennictwa. Autor zakłada, że inklisiran poza efektem hipolipemizującym wpływa również na wybrane markery zapalenia, aktywacji płytek oraz procesów zakrzepowych. Cel pracy odpowiada postawionej hipotezie i został jednoznacznie określony.

Ocena materiału badawczego

Największym ograniczeniem pracy jest materiał kliniczny.

Do badań zakwalifikowano jedynie 24 pacjentów, z czego 10 stanowili chorzy z HeFH, natomiast 14 pacjentów było po incydentach sercowo-naczyniowych.

Autor prawidłowo przeprowadził analizę mocy statystycznej przed rozpoczęciem badania, jednak należy zauważyć, że obliczenia oparto na pojedynczym markerze (PTX3), natomiast oceniano dodatkowo osiem markerów biologicznych. Powoduje to wzrost ryzyka zarówno błędu pierwszego, jak i drugiego rodzaju. Ponadto grupy badane różniły się pod względem: wieku, częstości stosowania kwasu acetylosalicylowego, stężenia cholesterolu całkowitego, glikemii. Są to zmienne mogące wpływać na badane markery zapalne i zakrzepowe niezależnie od działania inklisiranu. Autor opisuje te różnice, jednak nie przeprowadza analiz wieloczynnikowych pozwalających wyeliminować wpływ potencjalnych czynników zakłócających.

Metody

Metodykę należy ocenić wysoko. Na uznanie zasługują: precyzyjne kryteria kwalifikacji, odpowiednio opisany protokół badania, oznaczanie szerokiego panelu biomarkerów metodą ELISA, szczegółowy opis analizy statystycznej. Badanie ma charakter obserwacyjny, jednoramienny, bez grupy kontrolnej i bez randomizacji. Warto byłoby poświecić większą uwagę na konsekwencje metodologiczne takiego projektu i uzupełnić metodologię o takie informację jak: laboratoryjna zmienność oznaczeń ELISA, powtarzalność pomiarów.

Ocena wyników

Największą wartością rozprawy jest wykazanie, że terapia inklisiranem wiąże się nie tylko z oczekiwanym obniżeniem stężenia LDL-C, ale również z redukcją części markerów zapalenia oraz aktywności zakrzepowej. Na szczególne podkreślenie zasługują obserwacje dotyczące: PTX3, IL-18, czynnika VIII, fibrynogenu, PF-4. Jednocześnie Autor nie wykazał wpływu terapii na CD40L ani PAI-1. Interpretacja wyników jest ostrożna i zgodna z aktualnym stanem wiedzy.

Dyskusja

Dyskusję oceniam jako jedną z mocniejszych części rozprawy. Autor wykazuje dobrą orientację w piśmiennictwie i potrafi odnieść własne obserwacje do wcześniejszych badań. Brakuje analizy zależności pomiędzy wielkością redukcji LDL-C a zmianami poszczególnych biomarkerów.

Podczas lektury rozprawy nasunęły się poniższe pytania ::
1.Czy analizowano zależność pomiędzy procentową redukcją LDL-C a zmianą poszczególnych markerów zapalnych?
2.Dlaczego nie wykonano analizy regresji wieloczynnikowej uwzględniającej wiek, płeć, leczenie przeciwpłytkowe i wartości wyjściowe LDL-C?
3.Czy planowana jest kontynuacja obserwacji po drugiej dawce inklisiranu, która mogłaby dostarczyć informacji dotyczących trwałości efektów biologicznych?

Do najistotniejszych osiągnięć rozprawy zaliczam: podjęcie nowatorskiej problematyki, ocenę działania inklisiranu wykraczającą poza lipidogram, zastosowanie szerokiego panelu markerów biologicznych, opublikowanie dwóch publikacji oryginalnych w czasopismach międzynarodowych, poprawną interpretację wyników.

Szczegółowa ocena publikacji wchodzących w skład cyklu

Publikacja 1

Maligłówka M, Bułdak Ł, Okopień B, Bołdys A. Skutki hamowania funkcji PCSK9 w obrębie wybranych tkanek. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2021.

Publikacja ma charakter przeglądowy i stanowi merytoryczne wprowadzenie do zasadniczej części badawczej rozprawy. Jej wartość polega przede wszystkim na uporządkowaniu wiedzy dotyczącej ekspresji PCSK9 poza wątrobą oraz potencjalnych konsekwencji hamowania tego białka w różnych tkankach. Autor omawia nie tylko klasyczną rolę PCSK9 w regulacji liczby receptorów LDL, ale również jego udział w patofizjologii zapalenia, aktywacji płytek krwi, procesach zakrzepowych oraz funkcjonowaniu śródbłonka.

Publikacja ta dobrze uzasadnia wybór tematu rozprawy. Pokazuje bowiem, że PCSK9 nie jest wyłącznie regulatorem metabolizmu LDL-C, lecz białkiem o znacznie szerszym znaczeniu biologicznym. W tym sensie praca przeglądowa stanowi logiczne uzasadnienie dla późniejszej oceny markerów zapalnych, zakrzepowych i płytkowych u pacjentów leczonych inklisiranem. Do mocnych stron tej publikacji zaliczam syntetyczne ujęcie tematu oraz właściwe osadzenie problemu w aktualnym piśmiennictwie. Pewnym ograniczeniem, typowym dla prac przeglądowych, jest brak własnych danych eksperymentalnych. W kontekście całej rozprawy nie jest to jednak zarzut istotny, ponieważ publikacja pełni funkcję koncepcyjnego i teoretycznej podstawy dla prac oryginalnych.

Publikacja 2

Maligłówka M, Dec A, Bułdak Ł, Okopień B. „The Effects of Inclisiran on the Subclinical Inflammatory Markers of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients at High Cardiovascular Risk". Pharmaceuticals, 2025.

Druga publikacja dotyczy wpływu inklisiranu na subkliniczne markery zapalne miażdżycy. Jest to najważniejsza publikacja z punktu widzenia hipotezy dotyczącej potencjalnego działania przeciwzapalnego inklisiranu. Autorzy ocenili między innymi PTX3, IL-18 oraz CD40L. Wykazano istotne zmniejszenie stężenia PTX3 i IL-18 już po 3 miesiącach terapii w obu analizowanych grupach, natomiast nie stwierdzono istotnych zmian CD40L. Wyniki te są interesujące, ponieważ sugerują, że inklisiran może wpływać na wybrane elementy odpowiedzi zapalnej bardzo wcześnie. Praca ma charakter nowatorski, ponieważ dane dotyczące wpływu inklisiranu na markery zapalne są nadal ograniczone.
Należy jednak podkreślić, że z punktu widzenia metodologicznego publikacja ma ograniczenia. Badanie objęło małą grupę pacjentów, trwało jedynie 12 tygodni i nie miało grupy kontrolnej. W związku z tym nie można jednoznacznie rozstrzygnąć, czy obserwowane zmiany markerów zapalnych są bezpośrednim efektem działania inklisiranu, czy wtórnym następstwem redukcji LDL-C. Brakuje również analizy zależności pomiędzy stopniem obniżenia LDL-C a zmianami PTX3 i IL-18. Mimo tych zastrzeżeń publikacja stanowi wartościowy wkład w poznanie potencjalnych pozalipidowych efektów inklisiranu.

Publikacja 3

Maligłówka M, Dec A, Bułdak Ł, Okopień B. „The Effects of Inclisiran on the Subclinical Prothrombotic and Platelet Activation Markers in Patients at High Cardiovascular Risk". Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2025.

Trzecia publikacja uzupełnia publikację drugą i dotyczy wpływu inklisiranu na markery aktywności zakrzepowej osocza oraz aktywacji płytek krwi. Autorzy ocenili między innymi fibrynogen, czynnik VIII, PAI-1, PF-4 oraz P-selektynę.
Najistotniejszym wynikiem tej pracy jest wykazanie zmniejszenia stężenia czynnika VIII w obu grupach oraz spadku stężenia fibrynogenu i PF-4 w grupie pacjentów bez HeFH. Nie wykazano natomiast istotnych zmian PAI-1. Wyniki te są szczególnie interesujące, ponieważ PCSK9 jest

coraz częściej postrzegany jako czynnik mogący wpływać na aktywność płytek i układ krzepnięcia.
Publikacja ma istotną wartość poznawczą, wskazuje, że terapia inklisiranem może potencjalnie modyfikować wybrane elementy gotowości prozakrzepowej, co ma znaczenie zwłaszcza u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.
Podobnie jak w przypadku publikacji drugiej, zasadnicze ograniczenia obejmują małą liczebność grup, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej oraz krótki czas obserwacji. Dodatkowo interpretację wyników utrudnia fakt, że grupy różniły się częstością stosowania kwasu acetylosalicylowego, co mogło wpływać na markery płytkowe. W pracy zabrakło pełniejszej analizy wieloczynnikowej uwzględniającej leczenie przeciwpłytkowe, wiek oraz wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe.

Ocena łączna cyklu

Trzy publikacje tworzą spójną i logiczną całość. Publikacja pierwsza buduje podstawę teoretyczną, natomiast dwie kolejne dostarczają własnych danych klinicznych dotyczących wpływu inklisiranu na zapalne, zakrzepowe i płytkowe markery subklinicznej miażdżycy. Publikacje spełniają wymagania stawiane rozprawom doktorskim i potwierdzają umiejętność Doktoranta w zakresie planowania badań, prowadzenia analiz klinicznych oraz publikowania wyników w recenzowanych czasopismach naukowych.

Podsumowanie

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi wartościowe opracowanie naukowe dotyczące plejotropowych właściwości inklisiranu. Autor wykazał umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych, prawidłowego doboru metod badawczych oraz krytycznej interpretacji uzyskanych wyników.
W mojej ocenie rozprawa lekarza Mateusza Maligłówki spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stawiane rozprawom doktorskim.
W związku z powyższym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarza Mateusza Maligłówki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Signed by /
Podpisano przez:

Marlena Broncel

Date / Data:
2026-07-08 12:50