Bydgoszcz 9. lipca 2026 r.

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

Choroba niedokrwienna serca pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności w populacji ogólnej. W zdecydowanej większości przypadków jej podłożem jest miażdżycowe zwężenie tętnic wieńcowych, prowadzące do ograniczenia przepływu krwi i niedokrwienia mięśnia sercowego. Do klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej zalicza się przede wszystkim nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, cukrzycę, otyłość oraz inne czynniki metaboliczne i środowiskowe. Ich współwystępowanie oraz czas trwania ekspozycji istotnie wpływają na inicjację i progresję procesu miażdżycowego. Dynamika tego procesu zależy jednak nie tylko od nasilenia poszczególnych czynników ryzyka, lecz także od indywidualnych uwarunkowań pacjenta, w tym predyspozycji genetycznych, aktywności zapalnej oraz odpowiedzi śródbłonka naczyniowego.

Podstawą współczesnego leczenia pacjentów z chorobą miażdżycową pozostaje intensywna terapia hipolipemizująca, ukierunkowana przede wszystkim na redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL. Leczenie to opiera się głównie na stosowaniu statyn, często w skojarzeniu z ezetymibem, tak aby osiągnąć cele terapeutyczne określone w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. U części chorych, zwłaszcza należących do grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, terapia podstawowa nie pozwala jednak na uzyskanie zalecanych wartości LDL-C. W takich sytuacjach konieczne jest rozszerzenie leczenia o leki oddziałujące na szlak PCSK9, w tym przeciwciała monoklonalne hamujące PCSK9 lub inklisiran. Obie strategie terapeutyczne są dostępne w Polsce w ramach programu lekowego B101.

Znaczenie leczenia hipolipemizującego nie ogranicza się wyłącznie do zmniejszenia stężenia LDL-C. Oczekiwanym efektem terapii jest zahamowanie progresji blaszek miażdżycowych, a w określonych sytuacjach także ich częściowa regresja, zmniejszenie aktywności zapalnej w obrębie ściany naczyniowej, poprawa funkcji śródbłonka oraz

ograniczenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Efekty te można częściowo oceniać za pomocą badań obrazowych, takich jak ultrasonografia naczyń, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, czyli IVUS, czy optyczna koherentna tomografia — OCT. Metody te dostarczają cennych informacji dotyczących morfologii, wielkości i struktury blaszek miażdżycowych, nie pozwalają jednak na pełną ocenę aktywności procesów zapalnych, prozakrzepowych ani zaburzeń funkcji śródbłonka.

Z tego względu istotne znaczenie mają badania oceniające biochemiczne markery subklinicznej aterogenezy, w tym markery zapalenia, aktywacji płytek krwi oraz aktywności zakrzepowej osocza. Dane dotyczące wpływu inklisiranu na tego rodzaju parametry pozostają nadal ograniczone. Szczególnie interesujące jest określenie, czy lek ten — poza dobrze udokumentowanym działaniem hipolipemizującym — może wpływać również na pozalipidowe mechanizmy progresji miażdżycy.

Z powyższych powodów podjęcie tematu wpływu inklisiranu na subkliniczne markery miażdżycy u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego należy uznać za w pełni zasadne. Praca dotyczy aktualnego problemu klinicznego, jakim jest ocena potencjalnych efektów terapii hipolipemizującej wykraczających poza samą redukcję LDL-C. Celem rozprawy była ocena potencjału hipolipemizującego inklisiranu oraz jego wpływu na wybrane markery stanu zapalnego, aktywności zakrzepowej osocza i aktywacji płytek krwi podczas trzymiesięcznej terapii u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z rozpoznaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub bez takiego rozpoznania. Cel pracy należy uznać za prawidłowo sformułowany, spójny z założeniami badawczymi oraz dobrze osadzony w aktualnym kierunku badań nad rezydualnym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Rozprawa doktorska lek. Mateusza Maligłówki została przygotowana w oparciu o cykl trzech powiązanych tematycznie publikacji naukowych, obejmujących jedną pracę przeglądową oraz dwie prace oryginalne. Wszystkie publikacje dotyczą znaczenia szlaku PCSK9 w patofizjologii miażdżycy oraz wpływu jego modulacji, w szczególności z zastosowaniem inklisiranu, na wybrane subkliniczne markery procesu miażdżycowego u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Tematyka ta została podjęta w ośrodku o bardzo dużym doświadczeniu klinicznym i naukowym w zakresie farmakologii klinicznej, lipidologii oraz badań nad mechanizmami rozwoju miażdżycy, co należy uznać za szczególnie korzystne dla jakości i spójności przedstawionego cyklu. Doświadczenie jednostki macierzystej Doktoranta znajduje odzwierciedlenie zarówno w doborze

problemu badawczego, jak i w wyborze ocenianych parametrów biologicznych. Układ cyklu należy uznać za logiczny i dobrze zaplanowany.

Pierwszą publikacją wchodzącą w skład cyklu jest praca przeglądowa: Maligłówka M., Bułdak Ł., Okopień B., Bołdys A. Skutki hamowania funkcji PCSK9 w obrębie wybranych tkanek. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2021; 385–397. doi: 10.5604/01.3001.0014.9127. Punktacja ministerialna: 40 pkt.

Publikacja ta omawia biologiczne znaczenie PCSK9 w różnych tkankach i narządach, wykraczając poza klasycznie rozumianą rolę tego białka w regulacji metabolizmu cholesterolu LDL. Autorzy przedstawili w niej mechanizmy działania PCSK9 nie tylko w hepatocytach, lecz także w komórkach śródbłonka, mięśniach gładkich naczyń, monocytach, makrofagach, blaszkach miażdżycowych oraz innych tkankach. Szczególne znaczenie ma zwrócenie uwagi na możliwy udział PCSK9 w procesach zapalnych, aktywacji śródbłonka, nasileniu agregacji płytek krwi oraz modulacji aktywności prozakrzepowej. Tym samym praca ta pozwala spojrzeć na PCSK9 nie wyłącznie jako na regulator stężenia LDL-C, ale jako na cząsteczkę potencjalnie uczestniczącą w wielu etapach rozwoju i progresji miażdżycy.

Najważniejszym osiągnięciem tej publikacji jest uporządkowanie dostępnych danych dotyczących pozalipidowych aspektów działania PCSK9 oraz stworzenie merytorycznego uzasadnienia dla dalszych badań nad możliwymi efektami plejotropowymi terapii modulujących ten szlak. Praca ta pełni zatem w cyklu istotną funkcję koncepcyjną: wskazuje, dlaczego sama ocena redukcji LDL-C może być niewystarczająca do pełnego scharakteryzowania działania leków wpływających na PCSK9. W mojej ocenie publikacja przeglądowa dobrze wprowadza w problematykę rozprawy i stanowi właściwe uzasadnienie dla wyboru markerów ocenianych następnie w badaniach oryginalnych.

Następną publikacją cyklu jest praca oryginalna: 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; 18(6):832. doi: 10.3390/ph18060832. Impact Factor: 4,8; punktacja ministerialna: 100 pkt.

W pracy Autorzy ocenili wpływ trzymiesięcznej terapii inklisiranem na wybrane subkliniczne markery zapalne związane z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Analizie poddano między innymi

pentraksynę 3, interleukinę 18 oraz ligand CD40. Badanie przeprowadzono w dwóch grupach pacjentów: u chorych z rozpoznaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz u pacjentów bez tego rozpoznania, ale z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Taki podział populacji jest interesujący, ponieważ pozwalał na ocenę, czy potencjalne efekty pozalipidowe inklisiranu mogą różnić się w zależności od etiologii zaburzeń lipidowych i charakteru ryzyka sercowo-naczyniowego.

Autorzy wykazali istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL po trzech miesiącach terapii, co potwierdza oczekiwany efekt hipolipemizujący inklisiranu. Szczególnie istotną obserwacją, z punktu widzenia celu rozprawy, było jednak stwierdzenie zmniejszenia stężenia PTX3 oraz IL-18 w obu badanych grupach. Nie odnotowano natomiast istotnych zmian w zakresie CD40L. Wyniki te sugerują, że terapia inklisiranem może wiązać się nie tylko z poprawą profilu lipidowego, lecz także z ograniczeniem aktywności wybranych markerów zapalnych uczestniczących w procesie aterogenezy.

Najważniejszym osiągnięciem tej publikacji jest wykazanie potencjalnego wpływu inklisiranu na zapalny komponent miażdżycy. Ma to znaczenie szczególnie dlatego, że dane dotyczące pozalipidowych efektów inklisiranu są nadal ograniczone, a sam lek jest zwykle omawiany przede wszystkim przez pryzmat redukcji LDL-C i wygodnego schematu dawkowania. Praca wnosi więc wartościowe obserwacje do dyskusji nad tym, czy modulacja PCSK9 przy użyciu siRNA może wpływać również na elementy rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy przy tym podkreślić, że ze względu na ograniczoną liczebność grup oraz krótki czas obserwacji wyniki te należy traktować jako ważny sygnał biologiczny, wymagający dalszego potwierdzenia w większych badaniach.

Kolejną publikacją wchodzącą w skład rozprawy jest praca oryginalna: 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; 12(9):355. doi: 10.3390/jcdd12090355. Impact Factor: 2,3; punktacja ministerialna: 20 pkt.

W publikacji Autorzy rozszerzyli ocenę potencjalnych działań pozalipidowych inklisiranu o markery aktywności zakrzepowej osocza oraz aktywacji płytek krwi. Analizie poddano między innymi czynnik VIII, fibrynogen, PAI-1, PF-4 oraz P-selektynę. Jest to wartościowe uzupełnienie poprzedniej pracy, ponieważ proces miażdżycowy nie

ogranicza się do akumulacji lipidów i aktywacji zapalnej, ale obejmuje również zaburzenia funkcji śródbłonka, aktywację płytek krwi oraz wzrost gotowości prozakrzepowej. Właśnie te mechanizmy mają zasadnicze znaczenie dla przejścia od stabilnej blaszki miażdżycowej do ostrego incydentu sercowo-naczyniowego.

Po trzech miesiącach terapii inklisiranem Autorzy wykazali istotne zmniejszenie stężenia czynnika VIII w obu badanych grupach. Ponadto w grupie pacjentów bez rozpoznanej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej obserwowano istotny spadek stężenia fibrynogenu oraz czynnika płytkowego 4. Nie stwierdzono natomiast istotnych zmian w zakresie PAI-1. Uzyskane wyniki wskazują, że terapia inklisiranem może wpływać na wybrane parametry aktywności prozakrzepowej i płytkowej, chociaż efekt ten nie był jednakowy dla wszystkich ocenianych markerów ani jednakowo wyrażony w obu analizowanych grupach pacjentów.

Ważnym spostrzeżeniem wynikającym z pracy jest zwrócenie uwagi na potencjalny wpływ inklisiranu na elementy hemostazy i aktywacji płytek krwi, które mogą mieć znaczenie w patofizjologii miażdżycy i jej powikłań. Jest to szczególnie interesujące w świetle wcześniejszych danych dotyczących przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCSK9, dla których opisywano działania wykraczające poza samą redukcję LDL-C. Publikacja ta dobrze dopełnia poprzednią pracę dotyczącą markerów zapalnych, ponieważ pokazuje, że ocena działania inklisiranu może obejmować szersze spektrum procesów biologicznych: od gospodarki lipidowej, przez zapalenie, aż po aktywność zakrzepową i płytkową. W mojej ocenie jest to najbardziej oryginalny element cyklu, ponieważ dotyczy obszaru stosunkowo słabo opisanego w piśmiennictwie.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji należy uznać za spójny tematycznie, logicznie skonstruowany i prawidłowo podporządkowany celowi rozprawy doktorskiej. Autor rozpoczął od publikacji przeglądowej, która pozwoliła zarysować biologiczne znaczenie PCSK9 i uzasadnić hipotezę o możliwych efektach pozalipidowych leków modulujących ten szlak. Następnie w dwóch pracach oryginalnych przedstawił wyniki badań dotyczących wpływu inklisiranu na wybrane markery zapalne, prozakrzepowe i płytkowe u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Szczególną wartością rozprawy jest próba wyjścia poza klasyczną ocenę skuteczności hipolipemizującej i analiza tych mechanizmów, które mogą współtworzyć rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe mimo intensywnego leczenia obniżającego stężenie LDL-C.

Uzyskane wyniki nie pozwalają jeszcze na formułowanie ostatecznych wniosków klinicznych dotyczących wpływu inklisiranu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza z uwagi na niewielką liczebność badanej populacji, obserwacyjny charakter badania oraz krótki, trzymiesięczny okres obserwacji. Nie zmniejsza to jednak wartości poznawczej pracy. Przeciwnie, przedstawiony cykl stanowi interesujący wkład w badania nad biologicznymi efektami terapii inklisiranem i może być punktem wyjścia do dalszych, większych badań oceniających znaczenie kliniczne obserwowanych zmian markerów subklinicznej aterogenezy.

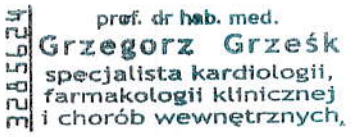
Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich publikacji wchodzących w skład cyklu. Świadczy to o jego wiodącym udziale w przygotowaniu koncepcji naukowej, realizacji badań oraz opracowaniu i interpretacji uzyskanych wyników. Uważam, że prace zaprezentowane przez Doktoranta stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej wpływu modulacji szlaku PCSK9 na subkliniczne markery miażdżycy, w tym markery stanu zapalnego, aktywności zakrzepowej osocza oraz aktywacji płytek krwi. Cykl publikacji ma charakter zwarty, monotematyczny i w pełni odpowiada zaproponowanemu tytułowi rozprawy.

Tematyka pracy jest bardzo aktualna, interesująca i interdyscyplinarna. Łączy zagadnienia z zakresu kardiologii, lipidologii, angiologii, farmakologii klinicznej oraz chorób wewnętrznych. Szczególnie wartościowe jest podjęcie próby oceny działania inklisiranu nie tylko przez pryzmat skuteczności hipolipemizującej, lecz także w kontekście potencjalnych efektów pozalipidowych, obejmujących wpływ na proces zapalny, aktywność płytek krwi oraz gotowość prozakrzepową. Taki kierunek badań dobrze wpisuje się w aktualną dyskusję dotyczącą rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych zgodnie ze współczesnymi standardami.

Temat pracy zasługuje na dalszą kontynuację. W przyszłości szczególnie ciekawe byłoby przeprowadzenie badań obejmujących większą grupę chorych oraz dłuższy okres obserwacji, co pozwoliłoby na pełniejszą ocenę trwałości obserwowanych zmian oraz ich potencjalnego znaczenia klinicznego. Interesujące byłoby również pogłębienie analizy mechanizmów różnicujących odpowiedź na leczenie w zależności od obecności poszczególnych czynników ryzyka, etiologii zaburzeń lipidowych, wywiadu incydentów sercowo-naczyniowych oraz chorób współistniejących. Istotne znaczenie miałoby także uwzględnienie wpływu równolegle stosowanej farmakoterapii, która może modyfikować funkcję śródbłonka, aktywność zapalną, stabilność blaszki miażdżycowej, aktywność płytek krwi oraz przebieg procesu aterogenezy. Szczególnie interesujące wydaje się

porównanie efektów różnych strategii leczenia hipolipemizującego, w tym statyn, ezetymibu, inhibitorów PCSK9 oraz inklisiranu, z jednoczesną analizą potencjalnego wpływu leków o udokumentowanym działaniu sercowo-naczyniowym, takich jak inhibitory SGLT2 czy agoniści receptora GLP-1, na funkcję śródbłonka i oceniane markery subklinicznej aterogenezy.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Mateusza Maligłówki pt. „Wpływ inklisiranu na subkliniczne markery miażdżycy wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego" spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2024 r. poz. 1571 ze zm.).

W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lek. Mateusza Maligłówki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Ponadto, ze względu na wysokie walory merytoryczne rozprawy, aktualność i nowatorstwo podjętej tematyki, znaczną wartość poznawczą przedstawionych wyników oraz opublikowanie prac wchodzących w skład cyklu w recenzowanych czasopismach naukowych, w tym w czasopismach posiadających współczynnik Impact Factor, proponuję wyróżnienie rozprawy doktorskiej.