

### Recenzja

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne  
lek. med. Agaty Tymińskiej.

Materiały do recenzji otrzymałem w dniu 25.05.2020 drogą elektroniczną. Dokumenty były przygotowane prawidłowo i według mojej oceny spełniają wymogi ustawowe art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki- (Dz. U. z dnia 27 września 2017 poz.1789).

Rozprawa doktorska lek med. Agaty Tymińskiej pt. „Galektyna-3 oraz białko ST-2 w zawale serca i w obserwacji pozawałowej” wpisuje się w interesującą tematykę poszukiwania nowych narzędzi diagnostycznych i rokowniczych u osób po przebytym zawale mięśnia sercowego. Choroby serca i naczyń to główna przyczyna śmiertelności na świecie, a połowa z nich wywołana jest przez chorobę niedokrwienną serca (CHNS). Skala zjawiska jest zatem olbrzymia. W XX wieku ludzkość dzięki rozwojowi medycyny i techniki dokonała nieprawdopodobnego wręcz progresu, w kwestii postępowania z osobami z CHNS. Udało się bowiem stworzyć kilka prawdopodobnych hipotez dotyczących etiopatogenezy choroby na podłożu molekularnym, ponadto udało się określić jej główne czynniki ryzyka (w pierwszym badaniu epidemiologicznym na populacji Framingham). W końcu uzyskano także możliwości diagnostycznej wizualizacji tętnic wieńcowych i ostatecznie opracowano różne techniki udrażniania zwężonych tętnic niasierdziowych. Postęp w leczeniu CHNS objął także optymalny model stylu życia i

nowoczesnej farmakoterapii, a wszystkie te kwestie przyczyniły się do istotnego wydłużenia długości życia osób z chorobą niedokrwienną serca o etiologii miażdżycowej. Wydłużenie życia chorych wiąże się jednak z konsekwencjami i zarazem wyzwaniem. Okazuje się bowiem, że pacjenci dłużej żyjąc mają większe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby nowotworowej czy większe szanse na rozwinięcie niewydolności serca (u podłoża której w 2/3 przypadków leży tło niedokrwienne). Stąd powstały określone standardy postępowania w ostrych i stabilnych zespołach wieńcowych określające wskazania do wykonywania zarówno procedur sercowo-naczyniowych jak i interwencji farmakologicznych zapobiegających wystąpieniu nowych epizodów niedokrwienną niewydolności serca w przyszłości.

Częstość NS w populacji ogólnej szacuje się na 1 do 2%, a w grupie osób po 70 roku życia na 10% osób. Dopiero zestawienie danych epidemiologicznych z licznoscia chociażby polskiej populacji, uzmysławia nam prawdziwy zakres tej choroby. Z kolei roczna śmiertelność pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną EF (NSrFW) wynosi około 12% u osób hospitalizowanych z jej powodu, a 7% w populacji leczonej ambulatoryjnie. Aktualne trendy naukowe w NS, są skupione wokół dwóch kwestii. Po pierwsze użycia metod wykorzystujących obliczenia matematyczne określone ogólną terminologią uczenia głębokiego, które mają wskazać czynniki rokowania pacjentów w oparciu o stosowane w praktyce klinicznej parametry. Parametry, których istotności nie dostrzegły rutynowo stosowane obliczenia statystyczne. Drugim równie ważnym elementem naukowych zainteresowań badaczy skupionych wokół zagadnień niewydolności serca jest poszukiwanie nowych markerów NS i ocenie ich przydatności klinicznej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa idealnie wpisuje się w trend aktualnego i niezwykle interesującego zagadnienia poszukiwania nowych wykładników niewydolnego mięśnia sercowego, których wczesna ocena przy ostrym zespole wieńcowym może rzucić światło na przyszłość i los pacjenta.

Rozprawa lek. med. Agaty Tymińskiej oparta jest o cykl 4 publikacji. Dwoch publikacji oryginalnych o łącznym IF 5,63 i 170 pkt MNiSW oraz dwóch poglądowych o łącznej punktacji MNiSW 27 pkt. Rozprawa, złożona jest z 11 rozdziałów, 35 pozycji piśmiennictwa, podsumowujących wstęp pracy i łącznie zawiera 123 stron. Do manuskryptu dołączono ponadto zgodę komisji bioetycznej na przeprowadzenie projektu oraz oświadczenia współautorów o ich

roli w powstawaniu publikacji składających się na ocenianą rozprawę. Udział autorki w każdej z zawartych publikacji wynosi min. 60% w pracach oryginalnych i 80% w pracach poglądowych.

Bardzo mocną stroną rozprawy jest jej spójność i niespotykana dbałość o szczegóły natury merytorycznej. Na pochwałę zasługuje także bardzo jasny i logiczny układ pracy, który powoduje, że czyta się ją z przyjemnością.

We wstępie Autorka przedstawia przesłanki uzasadniające podjętą tematykę badawczą. Podaje dane epidemiologiczne związane zachorowalnością na CHNS w Polsce i wskazuje tą etiologię jako główną przyczynę niewydolności serca w polskiej populacji. W tym logicznym rozumowaniu wskazuje także na ułomność jakże powszechnych, a niezbędnych do rozpoznania NS parametrów jak BNP, czy NT pro-BNP, które „... mają wysoką wartość diagnostyczną i prognostyczną w NS [...] niemniej, ze względu na fakt, że są one wydzielane przez kardiomiocyty w odpowiedzi na przeciążenie objętościowe oraz ciśnieniowe jam serca, ich stężenie rośnie dopiero wówczas, gdy dojdzie już do dysfunkcji lewej komory, na przykład w przebiegu jej pozawałowej przebudowy”, zatem z punktu widzenia klinicznego zbyt późno. Stąd uzasadnionym wydaje się poszukiwanie takich biomarkerów, które już być może w trakcie zawału będą wskazywać grupę pacjentów, zagrożonych NS w przyszłości, co pozwoliłoby na szybszą interwencję kliniczną i zastosowanie swoistego leczenia wcześniej niż obecnie.

W dalszej części wstępu lek. med. Agata Tymńska określa rolę dwóch nowych biomarkerów galektyny-3 oraz białka ST2 rekomendowanych przez American Heart Association jako pomocnicze parametry w ocenie ostrej i przewlekłej NS. Gal-3 należąca do rodziny lektyn, syntetyzowana jest przez aktywowane makrofagi pod wpływem mediatorów stanu zapalnego w uszkodzonym mięśniu sercowym. Odpowiada za proliferację fibroblastów oraz syntezę kolagenu, przyczyniając się do nasilenia odpowiedzi zapalnej, włóknienia i w efekcie powstawania łącznotkankowej blizny.

Drugim białkiem na którym skupia się uwaga doktorantki jest ST-2. Proteina ta należy do grupy receptorów oddziałujących z IL1. Postać transbłonowa ST-2 obecna na komórkach stanu zapalnego, kardiomiocytach czy komórkach śródbłonna i oddziałuje z IL33 wydzielaną przez kardiomiocyty pod wpływem ich przeciążenia. Taki kompleks moduluje odpowiedź immunologiczną, a także przeciwdziała włóknieniu miokardium. Te korzystne właściwości są jednak ograniczane przez rozpuszczalną formę białka ST-2, która uniemożliwia stworzenie

kompleksu ST2/IL33, stanowiąc zawadę przestrzenną, jednocześnie będąc negatywnym markerem prognostycznym u osób z zawałem serca.

Doktorantka w sposób logiczny argumentuje przydatność badanych białek w predylekcji NS, niemniej zaznacza ciągle mało poznaną ich rolę w tym procesie, zwłaszcza u osób z zawałem serca, stanowiącym pierwszy epizod choroby niedokrwiennej, co stanowi podstawę hipotezy badawczej przedstawionej do oceny rozprawy.

Hipoteza i cel rozprawy są prawidłowo sformułowane i nie budzą żadnych wątpliwości, a dotyczą ogólnie korelacji stężeń białek GAL-3 i sST-2 z wybranymi parametrami klinicznymi oraz oceny prognostycznej stężeń tych białek na funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory, na ryzyko rozwoju NS, ryzyko ponownego zawału, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, czy w końcu ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia NS w okresie rocznej obserwacji od indeksowego zawału. Celem dodatkowym było także usystematyzowanie aktualnej wiedzy dotyczącej roli Gal-3 oraz białka ST-2 w kardiologii.

Sekcja Metodyka. Na uwagę zasługuje fakt, że projekt stanowiący podstawę oryginalnych publikacji miał charakter prospektywnego, obserwacyjnego badania klinicznego o akronimie BIOSTRAT (Biomarkers for Risk Stratification After STEMI; zarejestrowanego pod numerem NCT03735719), na które autorka uzyskała zgodę swojej komisji bioetycznej.

Do badania zostali włączeni pacjenci z pierwszym epizodem choroby niedokrwiennej pod postacią OZW STEMI, leczeni angioplastyką tętnicy dozawałowej, bez niewydolności serca w wywiadzie ani innych chorób współistniejących, które w znaczący sposób mogły wpływać na rokowanie. Schemat projektu obejmował dokładną ocenę kliniczną i laboratoryjną w trakcie hospitalizacji indeksowej oraz 12 miesięcy później. Wybrane metody obliczeniowe (statystyczne) nie budzą wątpliwości.

W kolejnej części doktorantka zamieszcza wspomniane 4 publikacje stanowiące podstawę rozprawy.

W tym miejscu recenzent ma mocno ułatwione zadanie, ponieważ 4 artykuły były już recenzowane w toku postępowania wydawniczego, co było niezbędnym warunkiem ich publikacji.

Podsumowując publikację 1 (Pol Arch Intern Med. 2019 Nov 29;129:770-780) autorka stwierdziła, że zarówno stężenia białek Gal-3 jak i sST-2 istotnie korelowały ze stężeniami NT-proBNP, a Gal-3 dodatkowo ze starszym wiekiem pacjentów. (8,7%) pacjentów w trakcie rocznej obserwacji osiągnęło pierwotny punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia NS), a wartość predylekcyjną tego zdarzenia miało przekroczenie stężeń ( $\geq 9,57$  ng/ml dla Gal-3 i  $\geq 45,99$  ng/ml dla sST-2). „... Ponadto Gal-3, w przeciwieństwie do sST-2, była predyktorem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Co więcej, pacjenci ze stężeniem biomarkerów powyżej ustalonych punktów odcięcia dłużej przebywali w szpitalu, w tym na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej. [...], obydwie biomarkery pozostawały niezależnymi predyktorami pierwotnego punktu końcowego po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wieku i NT-proBNP”.

W drugiej publikacji oryginalnej (Dis Markers. 2019 Oct 10;2019:9529053) autorka oceniała związek pomiędzy stężeniami Gal-3 oraz sST-2 i ich zmianą w rocznej obserwacji, a echokardiograficznymi parametrami oraz rozwojem NS u omówionej wcześniej populacji pacjentów. Stwierdziła istotny statystycznie wzrost stężeń tych parametrów oraz ich predylekcyjny związek z wystąpieniem pozawałowej NS. Zarówno stężenie białka Gal-3 jak i sST-2 były wykładnikami pierwotnego punktu końcowego w analizie jednoczynnikowej, ale tylko stężenie Gal-3 pozostawało istotne w analizie wieloczynnikowej.

Doktorantka nie obserwowała natomiast związku białek Gal-3 i ST-2 z badanymi parametrami echokardiograficznymi.

W każdym z oryginalnych artykułów bardzo wartościową ich częścią jest także ustosunkowanie się i zdefiniowanie ograniczeń pracy, co stanowi o dojrzałości tych publikacji i obiektywnym dystansie do otrzymanych wyników.

Z kolei artykuły numer 3 i 4 stanowią eleganckie podsumowanie i usystematyzowanie wiedzy dotyczącej roli białek Gal-3 i ST-2 w kardiologii.

Sekcja podsumowanie i wnioski jest niezwykle zwięzła, metodyczna i logiczna, co jest dużym jej atutem. Lek. med. Agata Tymińska w sposób klarowny potwierdza wiele tez wynikami otrzymanych badań, a także błyskotliwie i umiejętnie konfrontuje je z dostępnymi danymi literaturowymi, wykazując się ich znajomością. Ten fragment pracy czytałem z nieukrywaną przyjemnością.

**Podsumowanie.** Rozprawa lek. med. Agaty Tymińskiej ma wiele atutów. Po pierwsze dotyczy bardzo ciekawego i aktualnego zagadnienia wpływu i roli nowych markerów niewydolności serca na prognostyczną ocenę pacjentów z pierwszym epizodem choroby niedokrwiennej serca pod postacią OZW, bez innych chorób współistniejących. Kolejnym niewątpliwym atutem rozprawy jest fakt, że złożona jest z cyklu publikacji, zatem była poddawana szczegółowej ocenie w procesie wydawniczym i uzyskała uznanie recenzentów zasługując na możliwość publikacji w wysoko punktowanych periodykach z listy filadelfijskiej. Ponadto sposób prezentacji wyników duża zwięzłość rozprawy, niezwykła dbałość o szczegóły natury merytorycznej zasługują na uznanie.

Niemniej mam pewną uwagę metodyczną do całego badania co do której prosiłbym doktorantkę o ustosunkowanie się w trakcie publicznej obrony.

Oczywiście rozumiem, że założeniem projektu była ocena wielu parametrów echokardiograficznych, ponieważ ta metoda badania jest dostępnym i tanim standardem klinicznym. Niemniej, czy projektując badanie, którego siłą może być tworzenie nowych standardów klinicznych, nie można było pokusić się o dużo bardziej obiektywną ocenę funkcji mięśnia sercowego za pomocą rezonansu magnetycznego? Stosowanie echokardiografii przez jednego badacza jest obciążone około 5% zmiennością, a wykorzystanie tak jak w protokole zostało to stwierdzone, trzech echokardiografistów zawsze budzi pewne wątpliwości w kwestii powtarzalności wyników, mimo że osoby te mają z pewnością olbrzymie doświadczenie o czym świadczą certyfikaty akredytacyjne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Moja uwaga, bynajmniej nie wpływa na ogólnie bardzo pozytywne wrażenie przedstawionej do recenzji rozprawy i uważam, że praca pt. „Galektyna-3 oraz białko ST-2 w zawale serca i w obserwacji pozawałowej” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r z późn. zm.).

Zwracam się zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Agaty Tymińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na opublikowanie wyników w wysoko punktowanych periodykach z listy filadelfijskiej wnoszę o wyróżnienie przedstawionej do oceny rozprawy.

prof. dr hab. Paweł Burchardt  
Specjalista chorób wewnętrznych  
KARDIOLOG  
1410402