



WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Kierownik: płk dr hab. n. med. Paweł Krzesiński

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
tel. 261 817 294, tel. kom. 665 707 580

Warszawa, 01.06.2020

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Agaty Tymińskiej

pt.

*„Galektyna-3 oraz białko ST2 w zawale serca
i w obserwacji pozawałowej“*

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Centralny Szpital Kliniczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wprowadzenie do recenzji

Niewydolność serca stanowi istotny problem kliniczny, społeczny i ekonomiczny. Wiąże się ona ze znaczną śmiertelnością i jednocześnie stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji osób dorosłych w Polsce. Paradoksalnie rozwój nowoczesnych metod leczenia zawału serca i możliwość ratowania większej ilości zagrożonych zgonem pacjentów, przyczynił się do zwiększenia liczności populacji pacjentów z uszkodzeniem lewej komory i objawową niewydolnością serca. Niejednokrotnie w czasie hospitalizacji związanej z ostrym incydentem wieńcowym, zwłaszcza pierwszym w życiu pacjenta, trudno jest przewidzieć konsekwencje odległe i przebieg choroby w dłuższej obserwacji. Dlatego też poszukuje się wskaźników klinicznych, laboratoryjnych i molekularnych, które zwiększałyby szansę identyfikacji chorych obarczonych wyższym ryzykiem trwałych powikłań zawału, a co za tym idzie wymagających bardziej intensywnego leczenia i prewencyjnej farmakoterapii. Popularność zyskują nowe markery biochemiczne, zwłaszcza te które okazały się przydatne u chorych z już rozpoznaną niewydolnością serca. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy właśnie tego tematu i koncentruje się na dwóch z nich: galektynie 3 (Gal-3) i białku sST2. Gal-3 to białko wydzielane przez aktywowane makrofagi biorące udział w reakcjach zapalnych i procesach włóknienia. sST2 to rozpuszczalna izoforma białka ST2 należąca do rodziny receptorów interleukiny-1, które wpływa na

działanie IL-33, zaburzając jej zdolność do ochrony przed przerostem i włóknieniem mięśnia sercowego. Liczne wcześniejsze prace wykazały wartość diagnostyczną i prognostyczną Gal-3 i sST2 w niewydolności serca. Dane na temat zastosowania Gal-3 i sST2 u pacjentów po zawale serca są jednak ograniczone.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Agaty Tymińskiej pt. „*Galektyna-3 oraz białko ST2 w zawale serca i w obserwacji pozawałowej*“ **dotyczy zatem tematu jak najbardziej aktualnego, zarówno w aspekcie badań podstawowych, jak i użyteczności w codziennej praktyce klinicznej.**

Omówienie rozprawy

Opis ogólny

Rozprawa doktorska opiera się na omówieniu czterech ściśle powiązanych ze sobą publikacjach, opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

1. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Ozierański K, Budnik M, Wancerz A, Sypień P, Peller M, Maksym J, Balsam P, Opolski G, Filipiak KJ. Association of galectin-3 and soluble ST2 with in-hospital and one-year outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Pol Arch Intern Med.* 2019 Nov 29;129:770-780. doi: 10.20452/pamw.15030. Epub 2019 Oct 23. (IF=2,882 MNiSW =100)
2. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Ozierański K, Budnik M, Wancerz A, Sypień P, Peller M, Balsam P, Opolski G, Filipiak KJ. Association of Galectin-3 and Soluble ST2, and Their Changes, with Echocardiographic Parameters and Development of Heart Failure after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Dis Markers.* 2019 Oct 10;2019:9529053. doi: 10.1155/2019/9529053. eCollection 2019. (IF=2,761 MNiSW =70)
3. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Filipiak KJ. Niewydolność serca — nowe biomarkery na horyzoncie? *Choroby Serca i Naczyń* 2018;15:232-244 (MNiSW =7)
4. Tymińska A, Filipiak KJ. Nowe markery biologiczne w kardiologii — czy to właściwy trop? *Folia Cardiologica.* 2019;14:52-59. doi: 10.5603/FC.a2018.0060 (MNiSW =20)

Pierwsze dwie to prace oryginalne, ściśle ze sobą powiązane, a kolejne dwie to prace przeglądowe, poszerzające wiedzę w obszarze tematycznym objętym pracami oryginalnymi. We wszystkich tych pracach lek. Agata Tymińska jest pierwszym autorem. Ich łączna punktacja to **IF 5,643 pkt; MNiSW: 197 pkt.**

Rozprawa doktorska ma układ poprawny, typowy dla rozpraw doktorskich opartych na cyklu opublikowanych prac, liczy 123 strony (wraz z załącznikami).

Zasadniczą rozprawę rozpoczynają **Streszczenia (Rozdział III)** w języku polskim (3 strony) i angielskim (3 strony). Są napisane w sposób komunikatywny, przejrzysty, dobrze oddają pełną treść rozprawy i omawianych publikacji.

Problem badawczy został przedstawiony na 3 stronach zwięzłego **Wstępu (Rozdział IV)**. Opis badanego obszaru tematycznego jest przejrzysty i zachęca do zapoznania z pełnymi publikacjami. Na oddzielnej stronie ujęto **Założenia i Cel pracy (Rozdział V)**, które wskazują na spójny i przemyślany plan naukowo-badawczy. Następnie przedstawiono opis **Metodologii** prac oryginalnych (nr 1-2). Jest on zwięzły ale zarazem szczegółowy i konkretny, stanowi dobre wprowadzenia do bardziej rozwiniętych opisów metodologii zawartych w tekstach prac oryginalnych.

Warto podkreślić, że wyniki prac oryginalnych są efektem prospektywnego, obserwacyjnego badania klinicznego o akronimie BIOSTRAT (Biomarkers for Risk Stratification After STEMI), zarejestrowanego w bazie Clinicaltrials.gov (NCT03735719), a badania zostały przeprowadzone za zgodą Komisji Bioetycznej (rozprawa zawiera skany decyzji Komisji).

W **Rozdziale VI** na kolejnych 67 stronach rozprawy zostały zaprezentowane wszystkie powyższe publikacje. Ich interpretację umieszczono w części **Podsumowanie i Wnioski**, podkreślając wartość poznawczą rozprawy oraz możliwość jej wykorzystania zarówno w dalszych badaniach, jak i wnioskowaniu klinicznym. Wartościowym uzupełnieniem tej części byłyby wnioski ujęte w punktach korespondujących z wypunktowanymi wcześniej celami. W **Rozdziale VIII** umieszczono **Bibliografię**. Jej dobór, podobnie jak w powyższych publikacjach, jest bardzo trafny i przemyślany i **świadczy zarówno o doskonałej znajomości piśmiennictwa w temacie, jak również umiejętności jego trafnego wykorzystania**. Spośród 35 pozycji piśmiennictwa, do których odwołania znajdują się w samej rozprawie ponad ¾ to o prace z ostatniej dekady. Wskazuje to pośrednio, jak ważny współcześnie temat został w rozprawie poruszony.

Następnie przedstawiono Opinię Komisji Bioetycznej (**Rozdział IX**), informacje o źródle finansowania i oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie. Analiza tych oświadczeń potwierdza **wiodący wkład Doktorantki** w powstanie omawianych publikacji – w pracach oryginalnych jest to **60%**, a w pracach poglądowych – **80%**.

Rozprawa przygotowana jest bardzo przejrzysto i nowocześnie, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Wyróżnia się dbałością o detale i niezwykle precyzyjnym dopracowaniem warstwy edycyjnej. Również załączone publikacje są pod tym względem perfekcyjnie przygotowane.

Cele rozprawy

Cele projektu badawczego, którego efektem jest rozprawa doktorska, zostały trafnie i precyzyjnie sformułowane. Głównymi celami prac oryginalnych były: ocena korelacji pomiędzy stężeniem Gal-3 i białka ST2 a szeregiem wskaźników klinicznych, w tym zaburzeniami czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory, ocenianymi w badaniu echokardiograficznym w trakcie hospitalizacji;

ocena wartości prognostycznej wyjściowych stężeń Gal-3 i białka ST2 oraz ich zmian po roku od zawału serca dla ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu roku od zawału serca, jak również ryzyka rozwoju niewydolności serca po roku od zawału serca i powiązania tych markerów z funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory w badaniu echokardiograficznym wykonywanym po roku od zawału serca. W pracach poglądowych podsumowano aktualną wiedzę dotyczącą roli Gal-3 oraz białka ST2 w kardiologii.

Problematyka rozprawy jest zatem jak najbardziej aktualna. Założenia badawcze rozprawy świadczą o jej oryginalności.

Ocena merytoryczna

Publikacja 1. dotyczyła badań nad oceną związku Gal-3 oraz sST2 z wczesnym i odległym rokowaniem u pacjentów po przebytych STEMI leczonym pPCI. Wykazano w niej, że wysokie stężenia Gal-3 i sST2 wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w obserwacji rocznej. Wykonano ją w grupie 117 pacjentów (mediana wieku 61 lat, 70% - mężczyźni, mediana LVEF - 48%). Obydwa biomarkery wykazywały również powiązanie z innymi ważnymi wskaźnikami, w tym długością hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej, stężeniem NT-proBNP, wynikami skal Killip-Kimball, TIMI oraz GRACE (trzy ostatnie – Gal-3). W analizie jednoczynnikowej obydwie biomarkery były predyktorami wystąpienia pierwotnego punktu końcowego i hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF. Gal-3, w przeciwieństwie do sST2, ponadto była predyktorem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obydwa biomarkery pozostawały niezależnymi predyktorami pierwotnego punktu końcowego nawet po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wieku i NT-proBNP.

W Publikacji 2. wykazano związek pomiędzy Gal-3 oraz sST2 oraz zmianami ich stężeń, z echokardiograficznymi parametrami oraz rozwojem niewydolności serca w obserwacji rocznej. Częstość zaistnienia takich zaburzeń była dość wysoka i dotyczyła 48% pacjentów. Samo w sobie jest to cenną obserwacją. Pacjenci, którzy rozwinęli niewydolności serca mieli wyższe wyjściowe stężenia Gal-3 i sST2 oraz wyższe stężenia Gal-3 oceniane po roku. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami, którzy rozwinęli niewydolności serca lub jej nie rozwinęli w odniesieniu do stężenia sST2 po roku oraz rocznej zmiany stężeń obu biomarkerów. Zarówno Gal-3, jak i sST2, były predyktorami wystąpienia niewydolności serca w analizie jednoczynnikowej, ale przewaga Gal-3 ujawniła się w analizie wieloczynnikowej, w której tylko ten biomarker pozostał istotnym predyktorem. Stwierdzono również korelacje ww. markerów z wybranymi parametrami morfologicznymi lewej komory, np. jej przerostem czy też wymiarem końcowo-rozkurczowym i objętością końcowo-skurczową.

W planowaniu metodyki prac oryginalnych zwraca uwagę dbałość o detale, które mają jednak istotny wpływ na interpretację wyników, np. odpowiednie kryteria wyłączenia, przemyślane okno czasowe pobrania krwi na badania biomarkerów. Opis zastosowanych metod badawczych jest bardzo szczegółowy, a wyniki zaprezentowane w sposób wyczerpujący. Zwraca uwagę dokładna prezentacja

danych, łącznie z liczbą n (pacjentów u których uzyskano dany wynik), co świadczy o rzetelności i uczciwości naukowej Doktorantki w przedstawianiu wyników.

W Publikacji 3. dokonano skrupulatnej analizy piśmiennictwa dotyczącego roli Gal-3 i sST2 w diagnostyce niewydolności serca, w monitorowaniu pacjentów zarówno w szpitalu jak i w warunkach ambulatoryjnych. Przedstawiono szereg dowodów na przydatność kliniczną tych biomarkerów, np. w stratyfikacji ryzyka po wypisie ze szpitala w celu zapobiegania zaostrzeniu objawów niewydolności serca i konieczności hospitalizacji, a także zgonu. Publikację tę można uznać za poszerzoną argumentację dla podjęcia tematu oceny wartości tych wskaźników wśród chorych obciążonych ryzykiem wystąpienia NS de novo, wśród których należy plasować ocenianą w badaniu BIOSTRAT grupę pacjentów ze STEMI.

W Publikacji 4. uwagę skoncentrowano na wykorzystaniu Gal-3 i sST2 w ocenie chorych z chorobą wieńcową i po przebytych zawale serca, jak również po przezskórnej wymianie zastawki aortalnej i po wszczępieniu urządzeń do terapii resynchronizującej serce. Praca ta umożliwia ocenę wyników prac oryginalnych (Publikacje 1 i 2) w szerokim kontekście doniesień światowych na temat znaczenia tych biomarkerów w scenariuszach klinicznych zbliżonych do naturalnej historii przebiegu choroby u pacjentów po STEMI.

W pracach poglądowych doceniam nie tylko wysoki poziom merytoryczny oraz nienaganny język ale również dbałość o przyciągnięcie uwagi czytelnika – ciekawe wprowadzenie w temat zachęcające do dalszej lektury, przejrzyste tabele i dopracowane ryciny. Doktorantka prezentuje zalety oceniania biomarkerów, ale nie pozostawia bez komentarza ograniczeń ich wykorzystania jako wskaźników prognostycznych.

Wnioski przedstawione w części rozprawy *Podsumowanie i Wnioski* w pełni odpowiadają na postawione cele i znajdują potwierdzenie w treści prac pełnotekstowych. Wszystkie prace stanowią spójne zestawienie i wzajemnie się uzupełniają. Wartym docenienia jest fakt, że dwie publikacje oryginalne pokazują ryzyko sercowo-naczyniowego badanych pacjentów pod różnym kontem, ale równocześnie prowadzą do spójnych wniosków. Świadczy to o dużej dojrzałości Doktorantki i umiejętności wielokierunkowej analizy materiału badawczego. Zapoznanie się z dyskusjami prac oryginalnych oraz publikacjami poglądowymi pozwala odnieść wrażenie, że Doktorantka doskonale porusza się w temacie rozprawy doktorskiej i już teraz jest ekspertem w obszarze biomarkerów sercowych.

Omawiane prace stanowią źródło cennych informacji, sprawnie ujętych w szerokim kontekście klinicznym, czego najlepszym dowodem jest ich opublikowanie w renomowanych czasopismach naukowych. Należy podkreślić, że ten fakt, sam w sobie, czyni ocenę rozprawy przez Recenzenta łatwiejszą.

Pytania i uwagi

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Agaty Tymińskiej nasuwają mi się następujące pytania, wynikające głównie z zainteresowania podjętym tematem:

Czy Doktoranka spodziewałaby się podobnych wyników badań w grupie pacjentów z NSTEMI?

Jakie inne schorzenia, zwłaszcza nie-kardiologiczne, mogą wpływać na stężenie Gal-3 i sST2 a tym samym ograniczać zastosowanie wskazanych punktów odcięcia dla tych biomarkerów?

Czy w ocenie Doktorantki wprowadzenie badanych biomarkerów w praktyce klinicznej mogłoby poszerzyć wskazania do stosowania niektórych leków, w celu prewencji wystąpienia/progresji dysfunkcji lewej komory lub niewydolności serca?

Wnioski końcowe

Rozprawę doktorską lek. Agaty Tymińskiej oceniam bardzo wysoko. **Otrzymane wyniki są nowatorskie, mają istotne znaczenie dla postępu wiedzy w obszarze oceny rokowania pacjentów po zawale serca, inspirują do dalszego zgłębiania tego tematu.** Uważam, że rozprawa doktorska lek. Agaty Tymińskiej stanowi doskonały przykład przemyślanego powiązania analizy zjawisk patofizjologicznych z aspektami klinicznymi. Jej dorobek wpisuje się w ważny nurt badań nad znaczeniem markerów biochemicznych w ocenie rokowania pacjentów kardiologicznych.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Agaty Tymińskiej spełnia warunki określone w art. 13 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 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. poz 1669 z późn. zm.)

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wnioski o dopuszczenie lek. Agaty Tymińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie z uwagi na wysoką wartość naukową rozprawy doktorskiej lek. Agaty Tymińskiej, potwierdzoną publikacjami w renomowanych czasopismach naukowych, jej nowatorski charakter oraz wzorowe przygotowanie, wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o przyznanie jej wyróżnienia.

plk dr hab. med. Paweł Krzesiński

01.06.2020 r.

dr hab. n. med. Paweł Krzesiński
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
1316559