



## RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych  
przygotowana na zlecenie Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**AUTOR ROZPRAWY:** lek. Aleksandra Gąsecka-van der Pol

**PROMOTOR:** prof. dr hab. med. Krzysztof Filipiak

**TYTUŁ ROZPRAWY:** Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe a stosowanie antagonistów  
receptora P2Y<sub>12</sub> w ostrym zawale serca

Interwencyjne leczenie ostrych zespołów wieńcowych należy do największych osiągnięć współczesnej kardiologii i jest uznanym standardem postępowania z powodzeniem stosowanym w Polsce. Wykonanie zabiegu angioplastyki wieńcowej połączone z implantacją stentu lub stentów wymaga zastosowania leczenia zmniejszającego krzepliwość krwi poprzez wpływ na osoczowe czynniki krzepnięcia i zahamowanie aktywowanych płytek krwi. Można śmiało stwierdzić, że tematyka odpowiedniego dopasowania agresywności leczenia przeciwplatekowego do zagrożenia ryzykiem nawrotu niedokrwienia w ostrym, a zwłaszcza przewlekłym okresie po zawale serca, jest obecnie jednym z najszerzej badanych zagadnień w wieńcowej kardiologii interwencyjnej. Ma to odzwierciedlenie w kolejnych modyfikacjach zaleceń postępowania klinicznego wydawanych przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wśród leków stosowanych w prewencji wtórnej leczonego interwencyjnie zawału serca antagoniści receptora P2Y<sub>12</sub> odgrywają kluczową rolę. Wciąż trwają poszukiwania nowych biomarkerów, które w sposób wiarygodny pozwoliłyby ocenić aktywację platekowego



komponentu układu krzepnięcia spowodowanego samą chorobą, a także stopień jego zahamowania w trakcie leczenia. Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe należą do jednych z najbardziej obiecujących, ale i tajemniczych odkryć ostatnich lat, co zostało potwierdzone przyznaniem Nagrody Nobla w 2013 roku.

Rozprawa doktorska lek. Aleksandry Gąseckiej-van der Pol dotyczy zatem mało poznanego zagadnienia i ma duże znaczenie praktyczne.

Przedstawiona do recenzji dysertacja jest monotematycznym zbiorem czterech artykułów opublikowanych w latach 2017-2019 roku w międzynarodowych czasopismach naukowych znajdujących się na liście Journal Citation Reports. Łączny Impact Factor cyklu publikacji wynosi 11,867 i 210 pkt MNiSW. Całkowity dorobek Doktorantki według bazy SCOPUS obejmuje 11 publikacji, cytowanych 227 razy, a indeks-H wynosi 6. Wartość naukowa cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy znacznie przewyższa warunki stawiane rozprawom doktorskim i mogłaby uchodzić za osiągnięcie habilitacyjne.

Rozprawa doktorska zawiera *resume* przeprowadzonych badań w typowym formacie, według następujących rozdziałów: „Wstęp”, „Cel pracy”, „Kopie opublikowanych prac”, „Podsumowanie i wnioski”. Uzupelnienie stanowią polskojęzyczne i anglojęzyczne streszczenia, pozytywna opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów prac będących podstawą rozprawy. Należy zauważyć, że udział Doktorantki w powstawaniu poszczególnych publikacji wynosił od 80 do 90% i obejmował najważniejsze etapy pracy badawczej, jak planowanie badania, analiza danych i redakcja manuskryptu.

Cele całego projektu badawczego sformułowane są jasno, w postaci czterech punktów koncentrujących się na ocenie (1) potencjalnego zastosowania płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych jako nowych biomarkerów aktywacji płytek krwi, (2) wpływu inhibicji receptorów P2Y1 i P2Y12 na uwalnianie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, (3) wpływu



tikagreloru na stężenie płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych oraz (4) porównaniu oddziaływania tikagreloru i kłopidogrelu na funkcję płytek krwi zależną od stężenia zewnątrzkomórkowych pęcherzyków płytkowych w ostrym zawałe serca.

Projekt naukowy obejmował dwie prospektywne części – eksperymentalną i kliniczną. Obie zostały wykonane w ramach współpracy dwóch referencyjnych ośrodków kardiologicznych – I Katedry i Kliniki Kardiologii WUM oraz Laboratorium Eksperymentalnej Chemii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Amsterdamie. Badanie jest przykładem zastosowania osiągnięć medycyny translacyjnej w rozwiązywaniu istotnych problemów klinicznych. Na uznanie zasługuje zaprezentowana przez Doktorantkę umiejętność pracy w wielodyscyplinarnym i międzynarodowym zespole, obejmującym badaczy zajmujących się naukami podstawowymi oraz klinicystów.

Pierwszy artykuł z cyklu publikacji jest pracą poglądową podsumowującą obecną wiedzę na temat płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, jako markerów wczesnej aktywacji płytek krwi i tworzenia zakrzepu tętniczego. Widać w nim duże doświadczenie Doktorantki, wsparte ekspercką wiedzą Promotora w zakresie użycia biomarkerów w kardiologii i oceny funkcji płytek krwi.

W drugim artykule podsumowano laboratoryjną część projektu badawczego, w której wykazano korzystny wpływ inhibicji receptorów płytkowych P2Y1 i P2Y12 na zahamowanie uwalniania płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych.

Trzeci artykuł jest protokołem prospektywnego, randomizowanego badania o akronimie AFFECT EV, w którym porównano wpływ kłopidogrelu i tikagreloru na stężenie płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych po 6 miesiącach od interwencyjnego leczenia ostrego zawału serca.



W czwartym artykule opublikowano wyniki badania AFFECT EV obejmującego grupę 60 pacjentów leczonych z powodu zawału serca. Wykazano w nim, że stężenie prozapalnych i prozakrzepowych płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych rośnie w okresie 6 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym. W grupie leczonej tikagrelorem stwierdzono mniejszy wzrost osoczowego stężenia pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w porównaniu z kłopidogrelem, co zdaniem Autorów może odpowiadać za większą skuteczność tikagreloru w zapobieganiu incydentom niedokrwiennym obserwowaną w innych badaniach klinicznych. Artykuł zawiera również internetowy suplement z oryginalnym protokołem metodyki oznaczania pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w cytometrii przepływowej.

Wymienione publikacje zostały pozytywnie ocenione przez Redakcję i niezależnych recenzentów czasopism, w których zostały opublikowane. Trudno się nie zgodzić się z taką decyzją, ponieważ uzyskane wyniki badań są wartościowe i interesujące oraz wnoszą nowe informacje do wiedzy na temat oceny aktywności płytek krwi.

Wnioski dysertacji są zwięzłe i precyzyjnie odnoszą się do postawionych wcześniej przez Doktorantkę celów. Zwraca również uwagę wyważona dyskusja wyników na tle dotychczasowego stanu wiedzy, świadcząca o dojrzałości naukowej Doktorantki. Niemniej chciałem prosić Doktorantkę o przedyskutowanie znaczenia wykorzystania płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych na tle dotychczas stosowanych metod oceny aktywności i zahamowania płytek krwi. Co zdaniem Doktorantki może wnieść wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej metody, którą badała?

W podsumowaniu chciałbym stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny dysertacja dotyczy istotnego klinicznie zagadnienia z zakresu nauk medycznych i spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) 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 2018 roku poz. 1669 z późniejszymi zmianami) .

Rozprawa jest oryginalna, ma charakter poznawczy i stanowi wstęp do dalszych, interesujących badań naukowych. Przedkładam zatem Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie lekarz Aleksandry Gąseckiej - van der Pol do dalszych etapów przewodu doktorskiego, w tym do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy recenzowanej rozprawy, potwierdzony czterema publikacjami z łącznym IF > 11 pkt, bardzo staranne zaplanowanie pracy, konsekwentne przeprowadzenie badań we współpracy z ośrodkiem zagranicznym, a także niezwykle staranne przygotowanie dysertacji, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Marcin Kurzyński

27.01.2020

Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych  
i Kardiologii CMKP w Europejskim Centrum Zdrowia Otwock

CENTRUM MEDYCZNE  
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO  
KLINIKA KRĄŻENIA PŁUCNEGO,  
CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH I KARDIOLOGII  
w Europejskim Centrum Zdrowia Otwock  
Szpital im. Fryderyka Chopina  
05-400 Otwock, ul. Borowa 14/18  
tel. 22 710 30 52 fax 22 710 31 69  
www.cmkp.edu.pl