



**Gdański Uniwersytet Medyczny**

**I Katedra i Klinika Kardiologii**

**Kierownik: Dr hab. med. Marcin Gruchała, prof. GUMed**

**ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk**

**tel./fax (0 58) 346 12 01; tel. 349 25 00, 349 25 04 - sekretariat**

**e-mail: [cardio1@gumed.edu.pl](mailto:cardio1@gumed.edu.pl), [mgruch@gumed.edu.pl](mailto:mgruch@gumed.edu.pl)**

---

**Gdańsk, 20.02.2020 r.**

Dr hab. n. med. **Miłosz Jarosław Jaguszewski**, prof. nadzw. GUMed, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk

**Recenzja rozprawy doktorskiej**

**"Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe a stosowanie antagonistów  
receptora P2Y<sub>12</sub> w ostrym zawałe serca"**

**lek. Aleksandry Gąseckiej - van der Pol**

Współczesne zdobycze nauki w medycynie i farmacji pomagają w zrozumieniu wielu mechanizmów działania leków oraz dostarczają informacji o najbardziej optymalnych strategiach leczenia pacjentów kardiologicznych. Nadto, należy zauważyć konsekwentny proces implementowania inwazyjnych metod leczenia chorób sercowo-naczyniowych, a w szerszym kontekście zmianę postrzegania kardiologii i ewolucję tej specjalizacji od domeny zachowawczej - po zabiegową. Niestety, mimo znacznego rozwoju technik inwazyjnych oraz stosowania coraz bardziej optymalnych metod terapeutycznych w grupie pacjentów kierowanych do pracowni hemodynamicznych z rozpoznaniem zawału serca, choroby sercowo-naczyniowe stanowią nadal najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Rozwój nauk podstawowych doprowadził do pogłębienia zrozumienia patomechanizmów zawału serca, które wedle aktualnej wiedzy, jest zwykle skutkiem pęknięcia blaszki miażdżycowej, ekspozycji do światła naczyń elementów macierzy zewnątrzkomórkowej, aktywacji płytek krwi i docelowo ich agregacji. W związku z tym, iż aktywacja płytek krwi odgrywa kluczową rolę w patofizjologii zawału serca, skuteczność terapii przeciwplatekowej przy zachowaniu jej bezpieczeństwa, stanowi jeden z najważniejszych elementów strategii

postępowania zarówno w fazie ostrej zawału serca jak i w okresie po hospitalizacji indeksowej. Poszukiwanie nowych biomarkerów, które pozwoliłyby monitorować nasilenie leżących u podłoża miażdżycy procesów zapalnych oraz ocenić stopień aktywacji płytek krwi, świadczący o ryzyku rozwoju jej powikłań, w tym ostrego zawału serca (*ang. acute myocardial infarction, AMI*) pogłębiłoby istotnie naszą wiedzę dot. m. in. optymalizacji terapii przeciwplatekowej i jest obecnie kluczowym kierunkiem badań. Jak słusznie założyła Doktorantka, wśród potencjalnych biomarkerów, które spełniają oba powyższe kryteria, znajdują się płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (*ang. extracellular vesicles, EVs*). W świetle najnowszych wytycznych dot. przewlekłych zespołów wieńcowych, badania prowadzące do pogłębiania wiedzy o patomechanizmach związanych m.in. z procesami zapalnymi w blaszkach miażdżycowych czy z aktywacją płytek krwi dają nadzieję na dalszą poprawę skuteczności leczenia oraz na ograniczenie ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Lek. Aleksandra Gąsecka - van der Pol podjęła się w swojej rozprawie doktorskiej odpowiedzi na następujące pytania naukowe: i) czy EVs mogą być postrzegane jako nowe biomarkery aktywacji płytek krwi ? ii) czy inhibicja receptorów P2Y1 i P2Y12 wpływa na uwalnianie EVs ? iii) czy nowy, silniejszy antagonist receptoru P2Y12, tikagrelor, obniża stężenie EVs w porównaniu z kłopidogrelem u pacjentów po ostrym zawale serca ? oraz iv) czy obniżenie stężenia EVs może być jednym z mechanizmów działania tikagreloru, potencjalnie odpowiedzialnym za jego wyższość nad kłopidogrelem u pacjentów po AMI ?

EV to cząstki wielkości 50-1000 nanometrów zidentyfikowane jako czynnik promujący krzepnięcie krwi o podobnych właściwościach funkcjonalnych do aktywowanych płytek krwi. Jak się z czasem okazało, EVs uwalniane są nie tylko przez płytki krwi, ale przez wszystkie komórki eukariotyczne i prokariotyczne, stanowiąc konserwatywny ewolucyjnie system komunikacji międzykomórkowej a odkrycie mechanizmów regulujących uwalnianie EVs zostało uhonorowane Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii w 2013 roku. Obecnie badanie stężenia, składu biochemicznego i właściwości funkcjonalnych EVs stwarza szerokie możliwości ich wykorzystania jako biomarkerów w wielu dziedzinach medycyny.

Rozprawa doktorska obejmuje tematykę zawartą w czterech opublikowanych pracach stanowiących spójny tematycznie cykl o łącznym współczynniku oddziaływania (*ang.*

*Impact Factor*) – 11,867. Należy zauważyć, iż Doktorantka jest pierwszą autorką we wszystkich publikacjach. Warto podkreślić, że trzy artykuły są pracami oryginalnymi (*ang. original research*), niezwykle istotnymi z punktu widzenia poznawczego jak i klinicznego. Rozprawę doktorską otwiera syntetyczne streszczenie w języku polskim i angielskim, następnie obszerny wstęp, zawierający m.in. przesłanki do prowadzenia badań oraz jasno zdefiniowane cele badania, kończy natomiast podsumowanie wyników oraz wnioski. W sumie rozprawa doktorska obejmuje 109 stron wydruku.

Wstęp doskonale wprowadza czytelnika w problematykę przeprowadzonych badań oraz uzasadnia sformułowane cele badawcze. We wstępie Doktorantka kompetentnie i rzeczowo przedstawia potencjalną rolę płytkowych EV, receptorów P2Y1 i P2Y12 w procesie aktywacji i agregacji płytek krwi. Doktorantka wskazuje również, iż patomechanizm lepszego rokowania u pacjentów z AMI leczonych nowym, silnym inhibitorem P2Y12 – tikagrelor pozostaje dotąd niejasny oraz, że z aktywowanych w przebiegu AMI płytek krwi uwalniane są płytkowe PEVs o właściwościach prozapalnych i prozakrzepowych. Szczególnie z tego powodu, prace będące podstawą niniejszej dysertacji wpisują się w sposób istotny w dziedzinę kardiologii, niosąc za sobą znaczące implikacje kliniczne.

W pracy nr 1 ("*Platelet extracellular vesicles as biomarkers for arterial thrombosis.*") opublikowanej w czasopiśmie *Platelets (Impact Factor 2,356)* zaobserwowano podwyższone stężenie PEVs w przebiegu wielu stanów klinicznych przebiegających z aktywacją płytek krwi, w tym u pacjentów z ACS poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (*ang. percutaneous coronary intervention, PCI*) i tym samym ich potencjalne zastosowanie jako biomarkerów w chorobach o podłożu zakrzepowym.

W pracy nr 2 ("*P2Y12 antagonist ticagrelor inhibits the release of procoagulant extracellular vesicles from activated platelets*"), opublikowanej w *Cardiology Journal (Impact Factor 1,743)* Doktorantka wraz ze współpracownikami przedstawiła wyniki eksperymentów dotyczących wpływu inhibicji receptorów P2Y1 i P2Y12 na reaktywność płytek krwi, uwalnianie płytkowych EVs oraz aktywność prokoagulacyjną EVs.

W pracy nr 3 ("*Randomized controlled trial protocol to investigate the antiplatelet therapy effect on extracellular vesicles (AFFECT EV) in acute myocardial infarction*")

opublikowanej w *Platelets (Impact Factor 3,106)* przedstawiono potokół badania klinicznego porównującego wpływ tikagreloru i kłopidogrelu na reaktywność płytek krwi, stężenie EVs i ich aktywność prokoagulacyjną, natomiast wyniki badania zawarto w pracy nr 4 („*Ticagrelor attenuates the increase of extracellular vesicles concentrations in plasma after acute myocardial infarction compared to clopidogrel*”) opublikowanej w *Journal of Thrombosis and Haemostasis (Impact Factor 4,662)*.

W podsumowaniu rozprawy, Doktorantka formułuje następujące wnioski:

1. EVs są nowymi, atrakcyjnymi biomarkerami aktywacji płytek krwi, mającymi potencjalne zastosowanie w detekcji tworzącego się zakrzepu w tętnicy wieńcowej, zanim dojdzie do całkowitej okluzji naczynia, martwicy mięśnia serca i objawów klinicznych ostrego zawału serca
2. Inhibicja receptora P2Y1 i P2Y12 wpływa na uwalnianie różnych subpopulacji EVs z płytek krwi. Antagonista receptora P2Y12 tikagrelor obniża uwalnianie EVs z aktywowanych płytek krwi w osoczu zdrowych ochotników, czego nie zaobserwowano w przypadku antagonisty receptora P2Y1
3. Stężenie prozapalnych i prozakrzepowych EVs jest wyższe 6 miesięcy po AMI, w porównaniu do ostrej fazy AMI, pomimo leczenia przeciwplatekowego. Antagonista receptora P2Y12 tikagrelor zmniejsza wzrost osoczowego stężenia EVs u pacjentów po AMI w porównaniu z kłopidogrelem
4. Obniżenie stężenia prozapalnych i prozakrzepowych EVs może leżeć u podłoża korzystnych efektów klinicznych obserwowanych u pacjentów leczonych tikagrelorem. Jednocześnie, ciągłe uwalnianie EVs pomimo leczenia przeciwplatekowego może przyczyniać się do występowania nawracających zdarzeń niedokrwienych po AMI.

Niewątpliwie wyniki powyższych prac są pionierskie i zapisują się w światową literaturę wiedzy nt. terapii przeciwplatekowej w grupie pacjentów z zawałem serca kierowanych do pracowni hemodynamicznej. Dlatego też, uważam za bardzo wartościowe, z punktu widzenia poznawczego jak i klinicznego, podjęcie przez Doktorantkę badań dot. tematyki poszukiwania nowych mechanizmów związanych z terapią przeciwplatekową w tej grupie pacjentów. Badania prowadzone były w doskonałym ośrodku naukowo-dydaktycznym pod opieką uznanego eksperta Prof. Krzysztofa J. Filipiaka - promotora niniejszej rozprawy doktorskiej, z udokumentowaną współpracą międzynarodową.

Pewien niedosyt w kontekście przeprowadzonego badania budzi fakt, że do badań włączono niehomogeniczną grupę pacjentów z rozpoznaniem STEMI jak i NSTEMI, których historia naturalna czy proces terapeutyczny w ostrej fazie różnią się w znacznym stopniu. Ponadto, niewątpliwie, dużą wartość kliniczną przyniosłoby przedstawienie potencjalnego zastosowania EVs jako markerów rokowniczych. Ten fakt w żadnym stopniu nie umniejsza niniejszej rozprawie doktorskiej, a jest jedynie rezultatem niedosytu czytającego tak istotne, z klinicznego punktu widzenia, wyniki badań. Wierzę bowiem, iż Doktorantka nie poprzestanie na obecnym etapie badań wpływu tikagreloru - zgodnie z aktualnymi wytycznymi i najnowszymi badaniami - głównego "gracza" w grupie pacjentów z zawałem serca kierowanych do pracowni hemodynamicznych - na poziom EVs i potencjalnych implikacji klinicznych z tym związanych. Patrząc na wyniki badań gorąco zachęcam Doktorantkę do kontynuacji badań, które mogłyby okazać się pionierskie dla medycyny i jednocześnie przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów z zawałem serca.

Niniejszą recenzję wykonuję z wielką przyjemnością w dowód uznania za profesjonalne zaprojektowanie nowatorskiego badania oraz imponujący, jak na swój wiek, dorobek młodej klinicystki. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż wyniki badania *AFFECT EV* opublikowane zostały w bardzo prestiżowym czasopiśmie.

Wszelkie ograniczenia wszystkich badań będących podstawą niniejszej dysertacji zostały w sposób skrupulatny przedstawione w opublikowanych pracach, co potwierdza dojrzałość warsztatu naukowego Doktorantki.

W podsumowaniu stwierdzam z pełnym przekonaniem, iż rozprawa doktorska jest metodologicznie i merytorycznie całkowicie poprawna i jednoznacznie w pełni zasługuje na **wyróżnienie**.

Mimo, iż recenzja powinna dotyczyć rozprawy, pozwolę sobie podkreślić wartość samej Doktorantki, która będąc młodą klinicystką jest jednocześnie autorką wielu wartościowych prac oryginalnych. Aleksandra Gąsecka – van der Pol jest jednym z najzdolniejszych lekarzy, jakich spotkałem w trakcie swojej działalności naukowo-klinicznej. Jest osobą bardzo komunikatywną, wartościową, a przy tym bardzo skromną. Jako Przewodniczący Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest mi szczególnie miło, iż Aleksandra Gąsecka – van der Pol będzie niebawem w

naszych szeregach. Wierzę, że będzie godnie reprezentować społeczność Klubu w środowisku lekarskim.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Aleksandry Gąseckiej – van der Pol do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Handwritten signature of Miłosz Jaguszewski in black ink.

Dr hab. med. **Miłosz J. Jaguszewski**, prof. nadzw. GUMed, FESC  
I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk  
tel. 512157058, [mjaguszewski@gumed.edu.pl](mailto:mjaguszewski@gumed.edu.pl)