



UNIwersYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

**KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH  
I REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ  
UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI**



---

**Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej -  
Centralny Szpital Weteranów**

**Plac Hallera 1, 90-647 Łódź; Tel./Fax +48 42 639 30 80**

---

**Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Rehabilitacji Kardologicznej**  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
90-647 Łódź, Pl. Hallera 1  
tel./fax 042 639 30 80

dr hab. n. med. Marcin Barylski, FESC

Łódź, 14 października 2021 roku

## **RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**lek. Justyny Pordzik**

Rozprawa doktorska lek. Justyny Pordzik p.t. **„Określenie znaczenia rokowniczego nowych mikroRNA związanych z reaktywnością płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2”** zrealizowana została pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Marka Postuły w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Przedstawiona rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu obejmuje spójny tematycznie zbiór trzech publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach zagranicznych w latach 2018-2021.

Temat pracy jest niezwykle nowatorski, a celem badań Doktorantki było wyselekcjonowanie nowych mikroRNA (miR) związanych z reaktywnością płytek krwi oraz określenie związku wybranych miR a śmiertelnością w badanej populacji pacjentów w obserwacji długoterminowej. Drugim celem było określenie zdolności wyselekcjonowanych miR do monitorowania odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne u pacjentów z cukrzycą typu 2.

MikroRNA to endogenne, małe, niekodujące cząsteczki RNA, które odgrywają kluczową rolę w regulacji ekspresji genów. MikroRNA biorą udział w wielu procesach biologicznych, takich jak proliferacja, różnicowanie komórek, angiogeneza czy apoptoza. Doniesienia naukowe wskazują, że mikroRNA mogą mieć również istotne znaczenie diagnostyczne jako nowe biomarkery użyteczne w rozpoznawaniu i przebiegu wielu procesów zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych.

Doktorantka w dysertacji przedstawiła wyniki swoich badań, które zostały opublikowane w trzech - co należy podkreślić - wysoko impaktowanych czasopismach:

1. *MiR-126 is an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus.* Pordzik J, Eyileten-Postuła C, Jakubik D, Czajka P, Nowak A, De Rosa S, Gąsecka A, Cieślicka-Kapłon A, Sulikowski P, Filipiak KJ, Mirowska-Guzel D, Siller-Matula JM, Postuła M. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(11): 2371. IF = 4,241, Punktacja MEiN 140 pkt

2. *Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: bioinformatic analysis and review.* Pordzik J, Jakubik D, Jarosz-Popek J, Wicik Z, Eyileten C, De Rosa S, Indolfi C, Siller-Matula JM, Czajka P, Postuła M. *Cardiovascular Diabetology* 2019; 18(1): 113. IF = 7,332, Punktacja MEiN 140 pkt

3. *The Potential Role of Platelet-Related microRNAs in the Development of Cardiovascular Events in High-Risk Populations, Including Diabetic Patients: A Review.* Pordzik J, Piszczak K, De Rosa S, Jones AD, Eyileten C, Indolfi C, Malek L, Postuła M. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 2018; 9: 74. IF = 3,634 Punktacja MEiN 9 pkt

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy, składa się ze 105 stron, wstępu, założeń i celu pracy, materiału i metody, opublikowanych prac, wyników i podsumowania. Dodatkowo zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, opinię komisji bioetycznej, oświadczenia współautorów oraz piśmiennictwo obejmujące 102 pozycje literatury, nowoczesnej, dobrze dobranej i pozwalającej na dojrzałą dyskusję wyników.

Wstęp bardzo nowocześnie przedstawia rolę płytek krwi w powstawaniu powikłań sercowo-naczyniowych, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych na cukrzycę typu 2 oraz potencjalne miejsce mikroRNA jako biomarkerów reaktywności płytek. Cele badania zostały jasno sformułowane na stronie 16. Wyniki prac przedstawione są klarownie i wyczerpująco. Zastosowane metody statystyczne - właściwie dobrane, referencyjne dla takich właśnie analiz. Wnioski sformułowane na stronach 73-74, są dobrze udokumentowane i odpowiadają ściśle celom badania.

Artykuły opublikowane w ramach pracy doktorskiej zawierają zarówno wyniki analizy dostępnej literatury, analizy bioinformatycznej, jak i części badawczej, która została przeprowadzona na próbkach osocza pochodzących od 252 pacjentów z cukrzycą typu 2 włączonych do badania AVOCADO (*Aspirin Versus/Or Clopidogrel in Aspirin-resistant Diabetics inflammation Outcomes*) przeprowadzonego między 2007 a 2011 r. w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej oraz I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Głównym celem było określenie wartości rokowniczej wybranych miR i odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne wśród badanej populacji.

Po 6-letnim okresie obserwacji, wykorzystując dane Głównego Urzędu Statystycznego, dokumentację medyczną oraz wywiad z pacjentem, uzyskano informacje odnośnie śmiertelności, hospitalizacji z przyczyn zakrzepowo-zatorowych lub innych powodów. Pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako zgon z dowolnej przyczyny. Drugorzędowym punktem końcowym określono sumę incydentów zdefiniowanych przez pierwszorzędowy punkt końcowy i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych takich jak: udar niedokrwieny mózgu, przemijający epizod niedokrwieny, zawał serca, zakrzepica żył głębokich, ostra zakrzepica tętnicy ocznej oraz ostra zakrzepica kończyn dolnych.

Bardzo szeroka analiza literatury przeprowadzona w przedstawionych pracach zebrała oraz podsumowała liczne dostępne informacje na temat roli miR w kontekście reaktywności płytek krwi w cukrzycy typu 2. Niezwykle istotną kwestią, która znacznie podnosi wartość badań przeprowadzonych przez Doktorantkę, jest brak jakichkolwiek wcześniejszych obserwacji odnoszących się do związku między miR a rokowaniem w cukrzycy typu 2.

Innowacyjność oraz unikatowość powyższych badań wynika również z faktu, że po raz pierwszy określiły one związek wysokiej ekspresji miR-126

ze śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny oraz leczeniem przeciwplatekocym u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ekspresja miR-126, Let-7e i miR-125a-3p u pacjentów, którzy zmarli, była odpowiednio 7,5-, 3- i 14-krotnie wyższa w porównaniu z ekspresją u pacjentów, którzy przeżyli. Tymczasem różnica w ekspresji miR-223 nie różniła się statystycznie między osobami, które zmarły lub przeżyły. Po włączeniu wszystkich miR do jednego wieloczynnikowego modelu regresji Coxa, tylko miR-126 był predyktorem przyszłego wystąpienia długoterminowego zgonu z dowolnej przyczyny, podczas gdy wyniki pozostałych miR nie były istotne statystycznie. Poza ekspresją miR-126 stwierdzono także niezależny związek wieku oraz płci męskiej z wystąpieniem długoterminowego zgonu z dowolnej przyczyny.

Oczywiście wyniki uzyskane przez Doktorantkę powinny zostać zweryfikowane na większych grupach pacjentów, a włączenie do analizy kolejnych miR mogłoby ujawnić kolejne potencjalne cząsteczki, które mogłyby służyć identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zgonu.

Niezwykle istotną obserwacją, dokonaną w badaniach przeprowadzonych przez Doktorantkę, jest również wykazanie wyższej ekspresji miR-126, Let-7e i miR-223 u pacjentów leczonych kłopidogrelem w porównaniu do pacjentów leczonych ASA w dawce 150 mg. Należy oczywiście ostrożnie traktować wyniki o mniejszej skuteczności kłopidogrelu w porównaniu z ASA w cukrzycy typu 2 ze zwiększoną reaktywnością płytek krwi (liczne czynniki genetyczne i pozagenetyczne wpływające na odpowiedź na terapię przeciwplatekową), aczkolwiek obserwacje dotyczące słabej odpowiedzi na leczenie kłopidogrelem u osób z cukrzycą były również dokonywane wcześniej przez innych autorów.

Biorąc zatem pod uwagę wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań, prosiłbym o ustosunkowanie się w trakcie publicznej obrony do trzech poniższych pytań, bazując na Jej eksperckiej wiedzy z tematu dysertacji:

1. Czy w świetle nabytej wiedzy, jak i szerokich badań literaturowych, Doktorantka widzi przesłanki do podjęcia dalszych badań nad rolą mikroRNA w zastosowaniu diagnostycznym i terapeutycznym, i w jakich obszarach medycyny?
2. Czy możemy przypuszczać dlaczego jedynie miR-126 okazał się związany ze zwiększoną śmiertelnością z dowolnej przyczyny u pacjentów z cukrzycą typu 2? Czy cechuje się on czymś wyjątkowym?

### 3. Jak możemy wytłumaczyć wyższą ekspresję miR-126, Let-7e i miR-223 u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych kłopidogrelem?

Powyższe pytania, niezależnie od odpowiedzi, które na nie padną, nie zmieniają mojej niezwykle pozytywnej oceny tej dysertacji. Świadectwem roli i jakości przeprowadzonych przez Doktorantkę badań, są publikacje w szanowanych, wysoko impaktowanych czasopismach, a sumaryczny wysoki Impact Factor z przedstawionych prac - 15,207 (łączna punktacja MEiN: 289), mógłby równie dobrze znaleźć się w dysertacji o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Podziwiam pracę Doktorantki, i sądzę, że niezwykle rzetelnie przeprowadzone przez Nią badania zasługują na wyróżnienie z powodu:

1. Bardzo ważnego na współczesnej kardiologii/diabetologii tematu, który może w praktyczny sposób przełożyć się na poprawę diagnostyki w zakresie układu sercowo-naczyniowego,
2. Bardzo sumiennie przeprowadzonej analizy materiału badawczego,
3. Ważnych wniosków implikujących i wskazujących na znaczenie rokownicze mikroRNA związanych z reaktywnością płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Pomijając powyższe, warto również podkreślić inne, niezwykle cenne dokonania Doktorantki na polu naukowym.

W 2018 roku, w VIII edycji konkursu INTERSTUDENT na najlepszego studenta zagranicznego w Polsce, lek. Justyna Pordzik otrzymała nagrodę specjalną za osiągnięcia naukowe, będąc wówczas studentką szóstego roku English Division II Wydziału Lekarskiego.

Doktorantka była również laureatką Nagrody Indywidualnej I stopnia JM Rektora WUM w 2017 roku za współudział w przygotowaniu prac naukowych, a uwieńczeniem jej ambitnej pracy naukowej było zdobycie drogą konkursową prestiżowego Diamentowego Grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, w ramach którego zrealizowała project będący przedmiotem dysertacji.

Lek. Justyna Pordzik pełniła również funkcję Przewodniczącej Samorządu Studentów Oddziału Anglojęzycznego, Przewodniczącej Studenckiego Koła Naukowego Farmakogenomiki przy Katedrze Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej I Wydziału Lekarskiego. Była także założycielką Studenckiego Koła

Naukowego Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego oraz aktywną członkinią Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland.

Podsumowując zatem pracę Doktorantki, oraz moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, chciałbym gorąco pogratulować Doktorance oraz Promotorowi - Prof. dr. hab. med. Markowi Postule, tej niezwykle ważnej i interesującej dysertacji. Jednocześnie stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Justyny Pordzik p.t. **„Określenie znaczenia rokowniczego nowych mikroRNA związanych z reaktywnością płytek krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2”** stanowi rzetelnie i samodzielnie przeprowadzone oryginalne badanie kliniczne, stąd też składam przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, która zaprosiła mnie do sporządzenia recenzji uchwałą z dnia 30.06.2021, wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu. **Jednocześnie, w związku z powyżej dokonanymi uwagami, nowatorstwem podjętych badań, aktualnością i potencjalnymi implikacjami klinicznymi uzyskanych wyników, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy.**

Oświadczam także, że rozprawa doktorska 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.).

dr hab. n. med. Marcin Barylski, FESC

ADIUNKT  
Kliniki Chorób Wewnętrznych  
i Rehabilitacji Kardiologicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

dr hab. n. med. Marcin Barylski

