

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**Rada Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

**Imię i nazwisko autorki rozprawy doktorskiej:
lek. Karolina Gumiężna**

**Tytuł rozprawy doktorskiej:
"Fracja niedojrzałych płytek krwi oraz płytkowe mikroRNA
w ocenie rokowania oraz odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne
w ostrych zespołach wieńcowych: prospektywne badanie kohortowe"**

**Promotor:
dr hab. n. med. i n. o zdr. Mariusz Tomaniak
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Recenzent:
dr hab. n. med. Paweł T. Matusik**

1. Wartość naukowa i merytoryczna oraz oryginalność rozprawy doktorskiej

Ostre zespoły wieńcowe stanowią istotny problem kliniczny. Pomimo znacznego postępu w leczeniu pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi wiążą się one z niekorzystnym rokowaniem, a chorzy z ostrymi zespołami wieńcowymi wymagają szczególnej opieki kardiologicznej. Patogeneza ostrych zespołów wieńcowych jest złożona. W zależności od rodzaju ostrego zespołu wieńcowego obejmuje ona między innymi aktywację płytek krwi oraz procesy immunologiczne (Matusik i wsp., *Thromb Haemost* 2012; 108: 443–456). Rozważając znaczną liczbę chorych z chorobą niedokrwienną serca oraz jej wpływ na śmiertelność w populacji ogólnej, tematyka przedstawionej rozprawy doktorskiej Pani lek. Karoliny Gumiężnej jest bardzo istotna i aktualna.

Lekarz Karolina Gumiężna w przedstawionej rozprawie w sposób zwięzły i usystematyzowany wprowadza czytelnika w tematykę badawczą. W sposób klarowny formułuje hipotezy naukowe. Warto podkreślić fakt, iż lek. Karolina Gumiężna podjęła się badania na relatywnie trudnej do rekrutacji grupie pacjentów. Dobrała stosowne metody naukowe oraz wykonała zaawansowane analizy statystyczne uzyskanych danych.

Główne wyniki pracy doktorskiej przedstawione są w postaci cyklu 4 spójnych tematycznie artykułów naukowych obejmującym pracę poglądową:

1. Gumiężna Karolina i wsp. Immature platelet fraction and immature platelet count as novel biomarkers of elevated platelet reactivity in NSTEMI-ACS patients receiving dual antiplatelet therapy. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2023;32(12):1465-1470; doi:10.17219/acem/177406. IF = 2,1, punkty MEiN: 140 ("research letter"). Wkład lek. Karoliny Gumiężnej w powstanie publikacji: 65%.

2. Gumiężna Karolina i wsp. Platelet microRNAs as potential novel biomarkers for antiplatelet therapy with P2Y12 inhibitors and their association with platelet function. *Journal of Clinical Medicine*, 2023;13(1):63; doi:10.3390/jcm13010063. IF = 3,9, punkty MEiN: 140 ("article"). Wkład lek. Karoliny Gumiężnej w powstanie publikacji: 60%.

3. Gumiężna Karolina i wsp. Prognostic implications of immature platelet fraction at 5-year follow-up among ACS patients treated with dual antiplatelet therapy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2024;29: 10742484231202864; doi:10.1177/10742484231202864. IF = 2,6, punkty MEiN: 100 ("original manuscript"). Wkład lek. Karoliny Gumiężnej w powstanie publikacji: 60%.

4. Gumiężna Karolina i wsp. Immature platelet fraction in cardiovascular diagnostics and antiplatelet therapy monitoring. *Cardiology Journal*, 2023;30(5):817-824; doi:10.5603/CJ.a2023.0019. IF = 3,0, punkty MEiN: 100 ("review article"). Wkład lek. Karoliny Gumiężnej w powstanie publikacji: 40%.

Opublikowane prace poddane zostały recenzji w liczących się czasopismach naukowych posiadających współczynnik Impact Factor (sumaryczny Impact Factor prac wynosi 11,6, suma punktów MEiN wynosi natomiast 480).

Pani lek. Karolina Gumiężna we wszystkich artykułach jest pierwszą autorką oraz posiada wiodący wkład w ich powstanie (wynoszący 40-65%, tylko w pracy poglądowej jeden ze współautorów posiada taki sam wkład w powstanie publikacji jak lek. Karolina Gumiężna).

Autorka poddała krytycznej analizie oraz interpretacji uzyskane wyniki w kontekście aktualnych danych literaturowych z zakresu tematyki pracy doktorskiej. Lek. Karolina Gumiężna w pracy doktorskiej przedstawia potencjalne implikacje kliniczne uzyskanych wyników, proponuje dalsze kierunki badań, odnosi się do ograniczeń pracy oraz zmian w podejściu do leczenia przeciwplatekowego na przestrzeni ostatnich lat, w tym również do aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Praca doktorska kończy się wnioskami, załączoną zgodą Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania, oświadczeniami współautorów publikacji określającymi indywidualny wkład każdego z nich w powstanie pracy, przedstawieniem źródeł finansowania, podziękowaniami oraz spisem piśmiennictwa.

W ramach pracy doktorskiej szczegółowo zbadano grupy pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST oraz z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. Pacjentów poddano szczegółowej charakterystyce klinicznej. W ramach poszerzonej oceny wykonano analizę frakcji niedojrzałych płytek krwi na krwi pełnej antykoagulowanej kwasem etylenodiaminotetraoctowym, z zastosowaniem automatycznego analizatora hematologicznego (Sysmex XN 2000, Kobe, Japonia). Ponadto przeprowadzono agregometrię impedancyjną z difosforanem adenozyiny jako agonistą przy użyciu analizatora Multiplate® (Roche Diagnostics, Bazylea, Szwajcaria), jak również oceniono wybrane mikroRNA. Co zasługuje na szczególną uwagę chorych poddano prospektywnej obserwacji (do publikacji obejmującej prospektywną obserwację włączono 140 pacjentów). Liczebność grupy włączonych do badań pacjentów mogłaby być większa, jednak biorąc pod uwagę liczne zastosowane metody badawcze oraz okres prospektywnej obserwacji jest ona w zupełności wystarczająca dla pracy doktorskiej.

W rozprawie doktorskiej Pani lek. Karolina Gumiężna wykazała szereg ważnych obserwacji. W badaniach wykazano, że odsetek frakcji niedojrzałych płytek krwi koreluje z reaktywnością płytek krwi indukowaną difosforanem adenozyiny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. Podobny związek zaobserwowano dla liczby niedojrzałych płytek krwi. W badaniach stwierdzono istotnie niższą ekspresję miR-126-3p, miR-223-3p, miR-21-5p oraz miR-197-3p u pacjentów leczonych tikagrelorą w porównaniu do pacjentów u których zastosowano kłopidogrel. Wykazano pozytywne korelacje pomiędzy reaktywnością płytek krwi oraz ekspresją miR-223-3p i miR-21-5p u pacjentów leczonych tikagrelorą lub prasugrelem. Autorka rozprawy wykazała, że w analizowanej grupie występowała istotna różnica w występowaniu poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w najwyższym tercylu, w porównaniu z najniższym tercylem frakcji

niedojrzałych płytek krwi (hazard względny = 5,34; 95% przedział ufności: 1,55-18,45; $p = 0,008$). Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa wykazała, iż wyjściowy poziom frakcji niedojrzałych płytek krwi był niezależnie związany z wystąpieniem poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (hazard względny = 1,28; 95% przedział ufności: 1,06-1,55; $p = 0,012$). Rozprawa doktorska dostarcza istotnych informacji w aspekcie patofizjologii oraz stratyfikacji ryzyka u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

2. Poprawność redakcyjna rozprawy doktorskiej

Przedstawiona rozprawa doktorska ma zwartą strukturę pomimo zawierania 123 stron. W części opisowej rozprawy znajduje się 55 pozycji piśmiennictwa, w tym publikacje opublikowane w wiodących czasopismach naukowych, jak *Circulation*, *European Heart Journal*, *Lancet* oraz *Thrombosis Research*. To sugeruje bardzo dobrą znajomość poruszanej tematyki przez lek. Karolinę Gumieźną oraz wykazuje jej umiejętność doboru odpowiedniego, aktualnego piśmiennictwa. Praca doktorska posiada odpowiedni układ, jest napisana adekwatnym stylem oraz posiada stosowną szatę graficzną.

3. Sugestie / uwagi

Z obowiązku recenzenta należy odnieść się do kilku kwestii dotyczących rozprawy doktorskiej:

Publikacja 1 (Gumieźna Karolina i wsp. Immature platelet fraction and immature platelet count as novel biomarkers of elevated platelet reactivity in NSTEMI-ACS patients receiving dual antiplatelet therapy. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2023;32(12):1465-1470).

1. W tekście rozprawy brakuje zamieszczenia danych umieszczonych w suplemencie tego artykułu, jak również bardzo wartościowego abstraktu graficznego, które są dostępne online.
2. Autorka stwierdza w ograniczeniach pracy, iż oparta jest w głównej mierze na pacjentach z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST leczonych kłopidogrelem (najpewniej jest to omyłka pisarska).
3. Interesujące byłoby zbadanie, czy wpływ na obserwowane różnice pomiędzy pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST oraz z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST mogła mieć potencjalna różnica czasu od podawania kłopidogrelu lub tikagreloru w stosunku do czasu pobrania krwi celem wykonania oznaczeń laboratoryjnych? W tym względzie wartościowe byłoby również wykonanie analiz regresji wieloczynnikowej.

Publikacja 2 (Gumiężna Karolina i wsp. Platelet microRNAs as potential novel biomarkers for antiplatelet therapy with P2Y12 inhibitors and their association with platelet function. Journal of Clinical Medicine, 2023;13(1):63).

4. Rycina 2. Tylko na panelu A w przypadku tikagreloru przedstawiono błąd standardowy. Wartościowe byłoby przedstawienie stosownych parametrów zmienności wyników w przypadku wszystkich podgrup pacjentów.
5. Również w przypadku zależności wykazanych w tej pracy interesujące byłoby zbadanie potencjalnego wpływu czasu od podania leków przeciwplateletowych na obserwowane zmiany. Być może warto byłoby, aby w dalszych badaniach naukowych Autorka rozprawy podjęła się zadania oceny tych zależności np. w grupie chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym poddawanych angioplastyce wieńcowej, u których wdrażana byłaby podwójna terapia przeciwplateletowa.

Publikacja 3 (Gumiężna Karolina i wsp. Prognostic implications of immature platelet fraction at 5-year follow-up among ACS patients treated with dual antiplatelet therapy. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2024;29:10742484231202864).

6. Dla przejrzystości uzyskanych wyników warto byłoby przedstawić w tabeli, poza wieloczynnikową analizą regresji Coxa również modele jednoczynnikowe tej regresji.
7. W Tabeli 4. znajduje się ogólne określenie płci (warto byłoby ją sprecyzować).

Publikacja 4 (Gumiężna Karolina i wsp. Immature platelet fraction in cardiovascular diagnostics and antiplatelet therapy monitoring. Cardiology Journal, 2023;30(5):817-824).

8. W związku z zainteresowaniami immunologicznymi, chciałbym zapytać, czy znane są Autorce rozprawy / zbadane były zależności pomiędzy frakcją niedojrzałych płytek krwi oraz komórkami lub innymi parametrami układu immunologicznego? To kolejne aspekty, które mogłyby zbadać w ramach przyszłej działalności naukowej.

4. Ocena końcowa przedstawionej rozprawy doktorskiej

Przedstawione znikome mankamenty publikacji nie umniejszają ich bardzo dużej wartości naukowej oraz merytorycznej, które już teraz stanowią możliwe punkty wyjścia do dalszych prac naukowych, celem optymalizacji postępowania z pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi.

W związku z moją pozytywną oceną stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Karoliny Gumiężnej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnioskuję do Wysokiej Rady

Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie Pani lek. Karoliny Gumiężnej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej rozprawy doktorskiej. Wniosek argumentuję faktem podjęcia się przez doktorantkę badania na relatywnie trudnej do rekrutacji grupie badanych, interdyscyplinarnego charakteru prac badawczych oraz pracy obejmującej długą prospektywną obserwację. Przedstawione badania wymagały nie tylko przeprowadzenia zaawansowanych analiz statystycznych, ale również długiego okresu ich prowadzenia. Wyróżnienie pracy uzasadniają również parametry bibliometryczne cyklu artykułów, w tym łączny współczynnik Impact Factor prac wynoszący 11,6. Tak rozbudowana metodologicznie praca doktorska świadczy o bardzo dobrym warsztacie naukowym i zaangażowaniu lek. Karoliny Gumiężnej.

3 marzec 2024 r.
data sporządzenia recenzji

dr hab. n. med. Paweł T. Matusik
Klinika Elektrokardiologii, Instytut Kardiologii, Wydział Lekarski,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Prawdnicza 80, 31-202 Kraków
podpis i dane adresowe recenzenta