



Gdańsk, 15.04.2024

Dr hab. n med. Marcin Wirtwein
Katedra i Zakład Farmakologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
e-mail: mwirtwein@gumed.edu.pl

**Ocena osiągnięcia naukowego w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
dyscyplinie nauki medyczne dr n. med. Dominika Klimczak
Tomaniak z Katedry i Kliniki Kardiologii, Nadciśnienia
Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego**

I. Ocena osiągnięcia naukowego: „Identyfikacja czynników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z uwzględnieniem chorych poddawanych transplantacji serca”

Osiągnięcie naukowe stanowi 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych, które w roku

opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust.2 pkt 2 lit. b.

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi pięć prac oryginalnych o łącznym IF 25,23 i łącznej punktacji MNiSW/KBN 460. Prace zostały opublikowane w latach 2020 - 2022 w czasopismach: dwie prace w ESC Heart Failure, po jednej w European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, Scientific Reports oraz w Transplantation. W czterech pracach dr Dominika Klimczak - Tomaniak jest pierwszym autorem, w jednej trzecim autorem. Trzy prace powstały w oparciu o kliniczne badanie prospektywne, dwie prace są wynikiem analizy retrospektywnej.

W przedstawionym cyklu publikacji dr Dominika Klimczak - Tomaniak podjęła się zadania udoskonalenia predykcji niekorzystnych zdarzeń klinicznych w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w oparciu o powtarzane pomiary biomarkerów i zaawansowane metody analizy statystycznej danych wzdluznych oraz identyfikacji czynników wpływających na przeżycie u pacjentów po przeszczepieniu serca. Publikacje były efektem współpracy z Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam oraz Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar w Niderlandach.

W czasie prowadzonych badań, Habilitantka podjęła się zadania analizy związku pomiędzy seryjnymi pomiarami biomarkerów o udokumentowanej roli prognostycznej: N-końcowego fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), wysokoczułej troponiny T (hs-TnT) i białka C-reaktywnego

(CRP) i seryjnymi pomiarami parametrów echokardiograficznych; identyfikacji nowych biomarkerów prognostycznych w przewlekłej niewydolności serca i oceny ewolucji ich stężeń w czasie; udoskonalenia modeli predykcyjnych w oparciu o panel proteomiczny 92 białek, przy zastosowaniu metod penalizacji i wieloczynnikowego modelu łącznego (ang. Multivariable joint model, mvJM); oceny związku pomiędzy infekcją wirusem cytomegalii (CMV) a występowaniem waskulopatii serca przeszczepionego w kohorcie pacjentów leczonych wg aktualnych schematów immunosupresji i profilaktyki anty-CMV; oceny występowania schyłkowej niewydolności nerek w obserwacji długoterminowej pacjentów po przeszczepieniu serca; identyfikacji czynników ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz oceny wpływu wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek i metod jej leczenia na przeżycie pacjentów.

W pierwszej pracy cyklu: „Longitudinal patterns of NT-proBNP, troponin T and CRP in relation to the dynamics of echocardiographic parameters in heart failure patient”, opublikowanej w European Heart Journal – Cardiovascular Imaging w 2020 r., IF 6,87, wskazano na rolę NT-proBNP jako niezależnego markera zastoju hemodynamicznego, nie dającego jeszcze objawów klinicznych, a prowadzącego do objawowego zaostrzenia choroby. Wysunięto również wniosek, że seryjna ocena biomarkerów może pozwolić wychwycić zmiany w parametrach echokardiograficznych zanim pojawią się klinicznie jawne cechy niewydolności krążenia, co w konsekwencji może pozwolić na wcześniejszą intensyfikację terapii (np. dawki diuretyku) zanim dojdzie do zagrażającego życiu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca.

Wyniki badań przedstawionych w drugiej pracy cyklu: "Temporal patterns of innate macrophage and neutrophil-related biomarkers are associated with clinical outcome in chronic heart failure patients", opublikowanej w ESC Heart Failure w 2020 r, IF 4,41 potwierdziły że ewolucja stężenia w surowicy białek związanych z funkcją makrofagów i neutrofilów tj. CD163, TRAP, GRN, SPON1 i PGLYRP1 ma wartość predykcyjną dla wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Zastosowana metoda (joint modeling) może stanowić podstawę spersonalizowanej opieki nad pacjentem i jednocześnie być oceną indywidualnej prognozy przeżycia. Oznaczane wielokrotnie biomarkery mogą stanowić udoskonalenie oceny ryzyka u tych pacjentów dając podstawę do optymalizacji leczenia farmakologicznego lub inwazyjnego.

W trzeciej pracy cyklu: "Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: a longitudinal, clinical investigation of 92 biomarkers (Bio-SHiFT Study)", Scientific Reports, 2022 r, IF 4,38, Habilitantka skupiła się na wyodrębnieniu niewielkiego zestawu biomarkerów, spośród 92 seryjnie oznaczanych białek, o optymalnej wartości prognostycznej dla niekorzystnych zdarzeń klinicznych związanych z pogorszeniem niewydolności serca, który mógłby być zastosowany w praktyce klinicznej. Optymalny zestaw biomarkerów obejmował 9 białek: N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), białko suppressor of tumorigenicity 2 (ST2), czynnik von Willebranda (vWF), białko wiążące kwasy tłuszczowe 4 (FABP4), białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGFBP-1), inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), paraoksonazę 3 (PON-3), receptor dla

transferyny 1 (TfR), i chitotriozydazę 1 (CHIT1). Biomarkery tworzyły model wieloczynnikowy dla predykcji niekorzystnych zdarzeń związanych z przewlekłą niewydolnością serca, o wysokiej wartości dyskryminacyjnej. Na podstawie przeprowadzonych badań, autorka wysunęła wniosek, że panel zawierający te białka, może posłużyć do dynamicznej, spersonalizowanej predykcji ryzyka u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Celem czwartej pracy cyklu: "The association between cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy in the era of antiviral valganciclovir prophylaxis" opublikowanej w *Transplantation* w 2020, IF 4,94 była analiza długoterminowa, która uwzględniała schemat profilaktyki walgancyklowirem oraz aktualną, silniejszą niż do tej pory immunosupresję mykofenolanem mofetylu wśród pacjentów po przeszczepieniu serca. Wyniki pracy wskazują na występowanie grupy pacjentów, u których profilaktyka jest nieskuteczna i wskazują na istotność utrzymania równowagi pomiędzy nadmierną i zbyt łagodną immunosupresją, jak również na potrzebę prowadzenia dalszych badań w celu zidentyfikowania odpowiednich narzędzi w monitorowaniu poziomu immunosupresji.

W piątej pracy cyklu: *Incidence of End-Stage Renal Disease after Heart Transplantation and Effect of its Treatment on Survival*, opublikowanej w *ESC Heart Failure* w 2020 IF 4,41, Habilitantka skupiła się na ocenie występowania schyłkowej niewydolności nerek w obserwacji długoterminowej pacjentów po przeszczepieniu serca, identyfikacji czynników ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz wpływu wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek i metod jej leczenia na przeżycie pacjentów. Na podstawie przeprowadzonych analiz wysunięto wnioski, że schyłkowa niewydolność nerek jest częstą

komplikacją u pacjentów po przeszczepieniu serca. Wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek wymagającego terapii nerkozastępczej zwiększa ryzyko schyłkowej niewydolności nerek a schemat immunosupresji oparty na takrolimusie zmniejsza jej ryzyko. Przeszczepienie nerki daje najlepsze rezultaty w kontekście długości życia pacjentów z rozwiniętą schyłkową niewydolnością nerek.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego należy stwierdzić, że dr Dominika Klimczak - Tomaniak zajęła się ważnym problemem dotyczącym identyfikacji czynników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, w szczególności u chorych poddawanych transplantacji serca. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są spójne tematycznie, mają dużą wartość merytoryczną i naukową. Badania miały charakter zarówno prospektywny jak i retrospektywny i były wykonane w ramach współpracy z ośrodkami w Niderlandach. Publikacje stanowią własny, oryginalny dorobek naukowy Habilitantki. Podkreślenia wymaga fakt pierwszego autorstwa w czterech z pięciu prac cyklu. Wysoki IF cyklu prac stanowi o ich dużym znaczeniu naukowym.

II. Ocena pozostałego dorobku naukowego, dydaktycznego i zawodowego

Dr Dominika Klimczak - Tomaniak uzyskała w 2013 roku dyplom lekarza na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2018 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych z wyróżnieniem w zakresie medycyny, specjalność kardiologia, na podstawie rozprawy doktorskiej: „MikroRNA i chemokina CXCL12 jako biomarkery powikłań sercowo-

naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek” na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, której promotorem był Prof. dr hab. Marek Kuch. W 2021 roku uzyskała specjalizację w zakresie chorób wewnętrznych. W 2022 roku rozpoczęła specjalizację w zakresie kardiologii. Od 1.08.2018 r. do 30.09.2019 r. prowadziła badania naukowe w Niderlandach, początkowo w Rotterdamie, następnie w Utrechcie. Od 1.10.2019 pełniła funkcję asystenta badawczo-dydaktycznego, a obecnie adiunkta badawczo-dydaktycznego w Katedrze i Klinice Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

IIa. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy poza publikacjami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, uzyskany po otrzymaniu stopnia doktora, obejmuje 11 publikacji oryginalnych z IF 41,574, MEiN 1040 oraz 5 prac poglądowych z IF 27,5, MEiN 660 oraz po 1 rozdziale w podręczniku międzynarodowym i krajowym.

Aktywność naukowa poza osiągnięciem o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy obejmowała ocenę powikłań kardiologicznych związanych z pogorszeniem funkcji nerek co zaowocowało opublikowaniem 5 prac podejmujących problematykę: zaburzeń rytmu dobowego ciśnienia tętniczego charakterystycznych dla przewlekłej choroby nerek; nadciśnienia tętniczego w godzinach nocnych oraz braku spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych, stanowiących niezależny czynnik ryzyka zgonu. W 4 pracach Habilitantka podjęła się zadania oceny roli mikroRNA w chorobie sercowo-

naczyniowej gdzie zaprezentowała wyniki realizowanego przez siebie obserwacyjnego badania dotyczącego pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca. W 2 pracach opublikowała wyniki badań dotyczących stanu zapalnego w ostrych zespołach wieńcowych. Dr Dominika Klimczak – Tomaniak podjęła się zadania oceny roli cytokin w grupie pacjentów z zawałem serca bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Oceniała również ekspresję wybranych genów inflamasomów w ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u pacjentów po angioplastyce z powodu ostrego zespołu wieńcowego. W kolejnej pracy Habilitantka zajęła się problemem wpływu statyn na ludzkie komórki macierzyste w warunkach hipoksji. Wyniki jej badania wskazują na potencjał atorwastatyny i rosuwastatyny w zwiększeniu efektywności terapii opartej na komórkach macierzystych na przykład w przebiegu zawału mięśnia sercowego. Dr Dominika Klimczak – Tomaniak zajęła się problemem oceny funkcji płytek krwi i leczenia przeciwplatekowego w ostrych zespołach wieńcowych. W cyklu tych prac oceniała wpływ tikagreloru na ryzyko powikłań krwotocznych u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. Jedna z prac cytowana jest w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W kolejnych pracach, Habilitantka z zespołem szacowała przydatność seryjnych pomiarów parametrów funkcji wątroby w ocenie rokowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Badania wykazały, że zmiany stężenia niektórych parametrów funkcji wątroby w surowicy krwi poprzedzają wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiąc dodatkowy czynnik prognostyczny w tej grupie pacjentów. W kolejnych pracach dr Dominika Klimczak – Tomaniak podjęła się oceny związku pomiędzy COVID-19 a chorobami sercowo-naczyniowymi. Na

podstawie analiz wysunęła wnioski, że pacjenci z COVID-19 i zatorowością płucną prezentowali wyższą śmiertelność niż pacjenci bez aktywnej lub niedawnej (w okresie poprzedzających 3 miesięcy) infekcji SARS-CoV-2. Ponadto Habilitantka podjęła się zadania oceny ryzyka powikłań krioterapii w chorobie sercowo-naczyniowej i cukrzycy. Na podstawie tych badań wysunięto wnioski, że systemowa krioterapia jest bezpieczna dla pacjentów ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym. Ponadto dr Dominika Klimczak – Tomaniak jest autorem lub współautorem 20 doniesień i wykładów na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Analiza bibliometryczna dorobku Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora to IF 69,074, MEiN 1700 pkt.

Index Hirscha 8.

Zainteresowania naukowe Habilitantki koncentrują się wokół chorób układu sercowo naczyniowego. Dr Dominika Klimczak – Tomaniak skutecznie łączy doświadczenie kliniczne z pracą badawczą, czego efektem jest szereg publikacji w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Warto zaznaczyć, że praca naukowa, która była zapoczątkowana przed uzyskaniem stopnia doktora była kontynuowana po jego uzyskaniu, co zaowocowało znacznym zwiększeniem dorobku naukowego (IF przed stopniem doktora 11,531, po uzyskaniu stopnia doktora 69,074). Należy podkreślić, że dr Dominika Klimczak - Tomaniak podejmując współpracę międzynarodową z ośrodkami w Niderlandach znacznie poszerzyła swój warsztat badawczy – naukowy. O stale

dużej i wartościowej aktywności naukowej Habilitantki świadczy fakt opublikowania, zgodnie z danymi w pubmed w bieżącym 2024 roku, 5 artykułów w renomowanych czasopismach krajowych i zagranicznych.

Ib. Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i zawodowego

Działalność dydaktyczna dr Dominiki Klimczak – Tomaniak obejmuje zajęcia dla studentów z zakresu propedeutyki interny, reumatologii, kardiologii, medycyny rodzinnej, fizjoterapii i zdrowia publicznego. Ponadto Habilitantka doskonalili się uczestnicząc w międzynarodowych warsztatach dotyczących dydaktyki. Była promotorem pomocniczym trzech prac doktorskich. Wspierała również opieką naukowo-dydaktyczną migrantów studenckich. Jest członkiem krajowych i międzynarodowych towarzystw kardiologicznych i nefrologicznych. Była również stypendystką Naczelnej Rady Lekarskiej oraz Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej. W 2020 r. otrzymała nagrodę zaufania „Złoty Otis” za debiut naukowy.

III. Wniosek końcowy

W podsumowaniu pragnę podkreślić, że osiągnięcie naukowe dr Dominiki Klimczak - Tomaniak: „Identyfikacja czynników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z uwzględnieniem chorych poddawanych transplantacji serca” jest jej własnym oryginalnym dorobkiem naukowym. Stwierdzam, że kandydatka w pełni opanowała warsztat naukowo-badawczy. Dorobek naukowy kandydatki jest bardzo bogaty, wartościowy i świadczy o

umiejętności interpretowania uzyskanych wyników oraz o jej całkowitej samodzielności naukowej. Osiągnięcie naukowe dr Dominiki Klimczak - Tomaniak ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne, dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Stwierdzam jednoznacznie, że dr Dominika Klimczak - Tomaniak spełnia wymagania stawiane w ustawie kandydatom w postępowaniu o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego.

Zgodnie z art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dziennik ustaw 2021, poz. 478 z późniejszymi zmianami) stwierdzam, że kandydatka spełnia kryteria uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Wniosuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr Dominiki Klimczak - Tomaniak do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Dr hab. Marcin Wirtwein

Katedra i Zakład Farmakologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

