

Gdynia, 01.03.2022 r.

prof. dr hab. n. med. Marek Koziński, FESC
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena osiągnięcia naukowego

**pt. „Nowe metody oceny funkcji płytek krwi w stratyfikacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych
i krwotocznych pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi”**

oraz istotnej aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej

**dr. n. med. i n. o zdr. Aleksandry Gąseckiej-van der Pol, asystenta w I Katedrze
i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Wykształcenie, przebieg pracy zawodowej, osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr Aleksandra Gąsecka-van der Pol ukończyła w 2015 r. kierunek lekarski na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM), a JM Rektor WUM uhonorował ją prestiżowym Złotym Laurem Absolwenta. Podziw budzą także fakty, że Habilitantka czwarty rok studiów medycznych (rok akademicki 2012/2013) odbyła w ramach programu Erasmus na Uniwersytecie Medycznym we Wiedniu (Austria), a w 2014 r. uczestniczyła w 3-miesięcznym stażu klinicznym w Szpitalu Uniwersyteckim w Zurichu (Szwajcaria). Podczas studiów medycznych Dr Aleksandra Gąsecka-van der Pol otrzymała liczne nagrody za najlepsze prace naukowe przedstawione na międzynarodowych konferencjach Studenckiego Towarzystwa Naukowego.

Od listopada 2016 r. dr Gąsecka-van der Pol odbywa w ramach rezydentury szkolenie specjalizacyjne z kardiologii w Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego WUM. Jednocześnie w okresie od września 2018 r. do sierpnia 2019 r. ukończyła 12-miesięczny staż naukowy w zakresie badania nowych biomarkerów w chorobach układu sercowo-naczyniowego w Laboratorium Eksperymentalnej Chemii Klinicznej Akademickiego Centrum Medycznego w Amsterdamie (Holandia). Z kolei od grudnia 2020 r. do maja 2021 r. odbyła 6-miesięczny staż naukowo-kliniczny w zakresie kardiologii interwencyjnej w Uniwersyteckim Centrum Medycznym w Utrechcie (Holandia), a od czerwca 2021 r. do listopada 2021 r. 6-miesięczny staż naukowo-kliniczny w zakresie diagnostyki obrazowej



w Heart Centre OLVG w Amsterdamie (Holandia).

Pięć lat po uzyskaniu tytułu lekarza i ukończeniu studiów doktoranckich Aleksandra Gąsecka-van der Pol uzyskała stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu na podstawie pracy „Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe a stosowanie antagonistów receptora P2Y₁₂ w ostrym zawale serca” (data nadania stopnia 27.05.2020 r.). Praca została uhonorowana wyróżnieniem przez jednostkę prowadzącą przewód doktorski (Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycyny). Promotorem pracy był prof. dr hab. Krzysztof J. Filipiak, promotorem pomocniczym dr Monika Budnik, a recenzentami profesorowie Marcin Kurzyna i Miłosz Jaguszewski.

Imponujący jest fakt, że około 18 miesięcy po uzyskaniu stopnia doktora Aleksandra Gąsecka-van der Pol ubiega się o nadanie stopnia doktora habilitowanego i jak wykażę w niniejszej recenzji stopień ten bez wątpienia się jej należy.

Choć Habilitantka studia skończyła niespełna 7 lat temu, z czego aż 2 lata przebywała na zagranicznych stażach naukowo-klinicznych, to może poszczycić się znaczącymi osiągnięciami dydaktycznymi i organizacyjnymi, a także aktywnością w zakresie popularyzacji nauki. W prowadzenie zajęć dydaktycznych dr Gąsecka-van der Pol jest zaangażowana od listopada 2016 r., początkowo jako uczestniczka studiów doktoranckich, a od października 2020 r. jako asystent w I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM. Prowadzi zajęcia z zakresu kardiologii i chorób wewnętrznych ze studentami kierunku lekarskiego (zarówno w języku polskim, jak i angielskim), farmacji oraz dietetyki. Była również zaangażowana w organizację e-learningowego fakultetu dla studentów kierunku lekarskiego, pt. „Hipertensjologia interdyscyplinarnie”. Dodatkowo od 2020 roku prowadzi wykłady z chorób wewnętrznych i medycyny rodzinnej na kursie przygotowującym do Lekarskiego Egzaminu Końcowego, organizowanym przez firmę MedFellows. Na podkreślenie zasługuje fakt, że dr Gąsecka-van der Pol jest także opiekunem bardzo prężnej Sekcji Biomarkerów Studenckiego Koła Naukowego przy I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM. Sekcja zrzesza około 100 studentów, którzy pod kierunkiem Habilitantki opublikowali dotychczas 31 publikacji naukowych, z czego 27 w czasopismach z listy Journal Citation Reports. Dr Gąsecka-van der Pol pełni także funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim lek. Michała Walczewskiego pt. „Odległa obserwacja wybranych grup pacjentów po przeszczepnej implantacji zastawki aortalnej: dane z wielośrodkowego rejestru TAVI (Promotor: prof. dr hab. Janusz Kochman) oraz jest opiekunem naukowym minigrantu studenckiego studentki Julii Smyk pt. „Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentek chorujących na endometriozę z wykorzystaniem urządzeń EndoPAT oraz AGE

Reader”.

Wyjątkowym osiągnięciem na niwie organizacyjnej jest bardzo aktywne członkostwo Habilitantki (od 2018 r.) w zarządzie (ang. *nucleolus*) Young Thrombosis Researchers Group, działającej przy grupie roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego Working Group on Thrombosis.

Z kolei w ramach działalności popularyzującej naukę i edukacyjnej dr Gąsecka-van der Pol prowadzi w telewizji internetowej TViP program edukacyjny „Doctor Pol’s Next Guest”, jest redaktorem portalu naukowego „Doniesienia kardiologiczne” oraz wykładowcą portalu „Akademia Kardiologii Interwencyjnej”.

W konkluzji tej części recenzji stwierdzam, że dr Gąsecka-van der Pol to bardzo starannie wykształcona w prestiżowych polskich i zagranicznych ośrodkach naukowo-klinicznych przedstawicielka elity młodych polskich kardiologów o wyróżniających osiągnięciach dydaktycznych i organizacyjnych oraz znaczącej aktywności w zakresie działalności popularyzującej naukę i edukacyjnej.

Ocena dorobku naukowego i osiągnięć naukowych

Wg bazy PubMed pierwsze publikacje dr Aleksandry dr Gąseckiej-van der Pol ukazały się w 2017 r. i zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach medycznych (*International Journal of Cardiology, Platelets, Circulation Research*), a ich tematyka dotyczyła pęcherzyków płytkowych. Od tego okresu rozpoczyna się bardzo intensywna aktywność publikacyjna Habilitantki. Wg analizy bibliometrycznej sporządzonej w dniu 20.08.2021 Habilitantka opublikowała 88 artykułów, w tym 37 prac oryginalnych (15 z nich jako pierwsza autorka lub autorka korespondencyjna), 26 prac poglądowych (15 z nich jako pierwsza autorka lub autorka korespondencyjna), 10 opisów przypadków (8 z nich jako pierwsza autorka lub autorka korespondencyjna), 10 rozdziałów w podręcznikach (w tym rozdział w międzynarodowym podręczniku podsumowującym aktualną wiedzę na temat płytek krwi), 2 listy do redakcji i 3 prace popularno-naukowe. Ponad połowa w/w publikacji ukazała się po uzyskaniu stopnia doktora (17 prac oryginalnych, 17 prac poglądowych, 10 opisów przypadków). Łączna punktacja dorobku naukowego dr Aleksandry Gąseckiej-van der Pol to 5121 punktów MNISW i 211,614 IF, z czego punktacja po doktoracie to aż 4330 punktów MNISW i 158,483 IF. Liczba cytowań (po wykluczeniu autocytowań) wg bazy Web of Science na dzień 20.08.2021 r. to 533, a indeks Hirscha wg powyższej bazy w dniu 20.08.2021 r. miał wartość 10.

W dniu 27.02.2022 r. w bazie PubMed znalazłem już 111 prac dr Aleksandry Gąseckiej-

3


van der Pol, co świadczy o jej niezwyklej aktywności publikacyjnej w ostatnim okresie.

Publikacje Habilitantki poza osiągnięciem naukowym dotyczą 8 zagadnień tematycznych, tj. i) zewnątrzkomórkowych pęcherzyków płytkowych i ich znaczenia jako biomarkerów powikłań zakrzepowych (artykuły opublikowane w *Platelets, Kardiologii Polskiej, Cardiology Journal, Journal of Thrombosis and Haemostasis* [2 prace] i *Circulation Research*); ii) optymalizacji diagnostyki i farmakoterapii pacjentów z niewydolnością serca (prace opublikowane w *Cardiology in Review, Kardiologii Polskiej, Cardiology Journal i International Journal of Cardiology*); iii) kardiomiopatii Tako-Tsubo (artykuły opublikowane w *Biomarkers, ESC Heart Failure* [2 prace] i *Medical Hypotheses*); iv) nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (prace opublikowane w *Life* [2 prace], *Journal of Clinical Medicine* [2 prace] i *International Journal of Environmental Research and Public Health*); v) patofizjologii i strategii terapeutycznych modulujących układ krzepnięcia (artykuły opublikowane w *Blood Reviews, European Journal of Preventive Cardiology, Journal of Clinical Medicine* [2 prace] i *Cardiology Journal*), vi) interwencyjnego leczenia zatorowości płucnej (prace opublikowane w *Kardiologii Polskiej* [2 prace] i *Postęпах w Kardiologii Interwencyjnej*), vii) optymalizacji zabiegów przezskórnej i chirurgicznej rewaskularyzacji tętnic wieńcowych (artykuły opublikowane w *Cardiology Journal, Archives of Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases, Disaster and Emergency Medicine Journal, Kardiologii Polskiej i Journal of Clinical Medicine*) i viii) infekcji COVID-19 (prace opublikowane w *Cardiovascular Drugs and Therapy, Cardiology Journal* [3 prace], *Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej i Journal of Clinical Medicine*). Artykuły dr Aleksandy Gąseckiej-van der Pol zostały opublikowane w zdecydowanej większości w czasopiśmie kardiologicznych, kardiochirurgicznych i internistycznych o ugruntowanej międzynarodowej renomie. Prawie wszystkie w/w publikacje to efekt współpracy międzyośrodkowej Habilitantki, w tym z czołowymi ośrodkami zagranicznymi (kluczowi współautorzy jej publikacji z innych ośrodków: Miłosz Jaguszewski, Lukasz Szarpak, Rienk Nieuwland, Adriaan Kraaijeveld, Françoise Dignat-George, Paul Harrison, Pia Siljander, Jolanta Siller-Matula, Frank W. Peacock, Josip A. Borovac, Rui Azevedo Guerreiro, Michela Giustozzi, William Parker, Daniel Caldeira, Gemma Chiva-Blanch, Dario Bongiovanni, Hanne Ehrlinder).

Mimo bardzo młodego wieku Habilitantka może pochwalić się kilkoma wartościowymi grantami uzyskanymi w drodze konkursu: i) Grant Młodego Badacza „Klubu 30” Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na realizację wieloośrodkowego badania klinicznego pt. „Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe w predykcji zakrzepicy implantowanej przezcewnikowo zastawki aortalnej” (rok uzyskania grantu 2020; funkcja: kierownik projektu;

kwota finansowania: 50000 PLN; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie); ii) Grant Specialised Research Fellowship „Klubu 30” Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na realizację wielośrodkowego badania klinicznego „Platelet extracellular vesicles as biomarkers of developing coronary thrombosis”; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie (rok uzyskania grantu 2020; funkcja: kierownik projektu; kwota finansowania: 10000 €; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie); iii) Grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki na realizację badania pt. „Wartość prognostyczna płytkopochodnych mikroRNA u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych nowymi antagonistami receptora P2Y12” (rok uzyskania grantu 2019; funkcja: kierownik projektu; kwota finansowania: 210000 PLN; badanie we współpracy z Uniwersytetu w Wiedniu); iv) Grant Młodego Badacza WUM na realizację badania klinicznego „Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe a stosowanie antagonistów receptora P2Y12 w ostrym zawałe serca” (rok uzyskania grantu 2018; funkcja: kierownik projektu; kwota finansowania: 49987 PLN; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie).

Dorobek naukowy Habilitantki uzupełnia 10 rozdziałów w monografiach (w tym publikacja jako pierwszy autor rozdziału dotyczącego pęcherzyków płytkowych w czwartym wydaniu prestiżowej monografii „Platelets”, wydawnictwo Elsevier), 12 wykładów na konferencjach międzynarodowych (w tym Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Frontiers in CardioVascular Biology, European Society of Cardiology Congress,) i 11 wystąpień na konferencjach krajowych.

Należy także zauważyć, że dr Gąsecka-van der Pol pełni funkcję recenzenta wielu prestiżowych czasopism medycznych, w tym Scientific Reports, Atherosclerosis, Platelets, British Medical Journal, American Journal of Cardiology, Thrombosis and Hemostasis, Cardiology Journal, Polish Heart Journal, Journal of Clinical Medicine, International Journal of Medical Sciences, Heart and Vessels. Recenzowała także rozdział dotyczący żylniej choroby zakrzepowozatorowej w podręczniku “ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (CardioMed 3rd edition)”.

W uznaniu swoich osiągnięć naukowych dr Aleksandra Gąsecka-van der Pol została uhonorowana licznymi nagrodami (stypendia JM Rektora WUM dla najlepszych doktorantów, stypendia projakościowe dla doktorantów, stypendium Uniwersytetu w Amsterdamie na wyjazd na staż badawczy do Akademickiego Centrum Medycznego, laureatka Programu TopMinds, zespołowa nagroda naukowa JM Rektora WUM trzeciego stopnia, stypendium Fundacji Rozwoju WUM na staż w Narodowym Instytucie Zdrowia w Waszyngtonie, laureatka

konkursu Forbes Women, Nagroda Ministra Zdrowia w zakresie działalności naukowej, Stypendium Ministra Edukacji i Nauki dla wybitnych młodych naukowców, laureatka konkursu Supertalenty Medycyny „Pulsu Medycyny”).

W podsumowaniu stwierdzam, że dr Aleksandra Gąsecka-van der Pol posiada bardzo wartościowy, bogaty, wielowątkowy, a jednocześnie spójny dorobek naukowy. Jej publikacje to prace, które z zdecydowanej większości ukazały się w prestiżowych czasopismach z listy Journal Citation Reports i przeszły proces wnikliwych recenzji przez międzynarodowych ekspertów. Habilitantka współpracuje z czołowymi w skali światowej naukowcami i klinicystami, a na prowadzenie swoich badań pozyskuje prestiżowe granty. Wiodąca rola dr Gąseckiej-van der Pol w większości jej publikacji nie budzi żadnych wątpliwości, gdyż jest ona pierwszą autorką bądź autorką do korespondencji aż 38 publikacji. Z nagród za osiągnięcia naukowe, które otrzymała dr Gąsecka-van der Pol byłby dumny każdy kandydat do tytułu profesora. Pragnę zauważyć, że piszę o osobie, która studia medyczne ukończyła w 2015 r. Wielki szacunek!

Ocena osiągnięcia naukowego

Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w progresji miażdżycy, patogenezie jej zakrzepowych powikłań we wszystkich łóżyskach naczyniowych oraz zjawisku zakrzepicy w stencie. W konsekwencji płytki krwi stanowią atrakcyjny cel interwencji terapeutycznych. Niemniej, ich zahamowanie u części chorych może prowadzić do rozwoju powikłań krwotocznych. Badania dotyczące płytek krwi oprócz niewątpliwego znaczenia poznawczego mają bezsprzecznie wymiar praktyczny.

Osiągnięcie naukowe zatytułowane: „Nowe metody oceny funkcji płytek krwi w stratyfikacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi” składa się z 5 artykułów oryginalnych. Dr Aleksandra Gąsecka-van der Pol jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem wszystkich artykułów składających się na osiągnięcie naukowe. Dodatkowo w 3 pracach dr Gąsecka-van der Pol jest autorem do korespondencji. Na podstawie opisy merytorycznego wkładu Habilitantki w powstanie prac stwierdzam, że jej udział we wszystkich publikacjach był wiodący. Łączny Impact Factor osiągnięcia naukowego wynosi 23,966 (520 punktów MNISW). Wszystkie prace tego monotematycznego cyklu zostały opublikowane w roku 2021 w prestiżowych czasopismach naukowych z listy Journal Citation Reports: *Platelets* (2 prace), *Journal of Inflammation Research, Biology* i *Journal of Clinical Medicine*. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego są spójne tematycznie, ważne z klinicznego punktu widzenia i mają niewątpliwie

6


nowatorski charakter.

Celem osiągnięcia naukowego była ocena wartości nowych metod oceny funkcji płytek krwi w stratyfikacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. W przeprowadzonych badaniach wykorzystano trzy różne metody oceny płytek krwi: (i) reaktywność płytek krwi, mierzoną metodą agregometrii impedancyjnej (urządzenie Multiplate®), (ii) zautomatyzowany system całościowej analizy formowania czopu płytkowego (system T-TAS®) oraz (iii) stężenie pęcherzyków płytkowych uwalnianych z płytek oraz innych komórek krwi, oceniane metodą cytometrii przepływowej dedykowanej oznaczeniom nanocząstek w płynach ustrojowych.

Pierwsza z prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego pt. „*Inflammatory state does not affect the antiplatelet efficacy of potent P2Y12 inhibitors in ACS*” została opublikowana w 2021 r. w *Platelets*. W publikacji powstałej we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Wiedniu przedstawiono wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania ATLANTIS-ACS INFLAMMATION Substudy. Jego celem była ocena związku pomiędzy stężeniem markerów stanu zapalnego o udokumentowanym wpływie na rokowanie długoterminowe pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (białka C-reaktywnego [CRP], interleukiny-6 [IL-6], rozpuszczalnego ligandu CD40 [sCD40L]) a reaktywnością płytek krwi w grupie 320 pacjentów z leczonych tikagrelor lub prasugrelor. Pacjenci leczeni prasugrelor i tikagrelor mieli porównywalne stężenie badanych markerów stanu zapalnego i podobną reaktywność płytek krwi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem parametrów stanu zapalnego a reaktywnością płytek krwi, z wyjątkiem ujemnej korelacji słabej mocy pomiędzy stężeniem IL-6 i reaktywnością płytek krwi w teście ASPI i w teście ADP. Przeanalizowano również dynamikę zmian stężeń parametrów zapalnych i reaktywności płytek krwi po ostrym zespole wieńcowym. Stężenie CRP i reaktywność płytek krwi były najniższe w pierwszej dobie po zawale serca i stopniowo rosły w drugiej i trzeciej dobie, natomiast stężenie IL-6 wykazywało odwrotny kierunek zmian. Na podkreślenie zasługuje fakt, że przeprowadzone badanie było jednym z pierwszych badań bezpośrednio porównujących prasugrel i tikagrelor u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Autorzy pracy wysunęli wniosek, że nasilenie stanu zapalnego w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego, ocenione na podstawie stężenia CRP, IL-6 i sCD40L, nie wpływa na skuteczność przeciwpłytkową silnych inhibitorów płytkowego receptora P2Y12, prasugrelu i tikagreloru. W badaniu potwierdzono także skuteczność działania przeciwpłytkowego i bezpieczeństwo obu silnych inhibitorów P2Y12, niezależnie od stopnia nasilenia stanu zapalnego.

Kolejna z prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (tytuł: „*Symmetric dimethylarginine is altered in patients after myocardial infarction and predicts adverse outcomes*”; publikacja w 2021 r. w *Journal of Inflammation Research*) prezentuje wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania AFFECT EV Metabolite Substudy. Jego celem było: (i) porównanie osoczowego stężenia molekul związanych ze szlakiem tlenu azotu (NO) w grupie 57 pacjentów z zawałem serca i w grupie kontrolnej 27 zdrowych ochotników, (ii) ocena związku pomiędzy stężeniem molekul związanych ze szlakiem NO a rozwojem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w 3,5-letniej obserwacji oraz (iii) ocena korelacji pomiędzy stężeniem molekul szlaku NO oraz reaktywnością płytek krwi. Badanie przeprowadzono we współpracy z Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii WUM. Wykorzystano zaawansowany warsztat naukowy, tj. stężenie molekul związanych ze szlakiem NO oznaczono metodą chromatografii cieczowej połączonej ze spektrometrią mas, a reaktywność płytek krwi – metodą agregometrii impedancyjnej (Multiplate® Analyzer) z wykorzystaniem adenozyndifosforanu i peptydu aktywującego receptor trombiny jako agonistów (ADP test, TRAP test). Uzyskane wyniki wskazują na zaburzenia w zakresie metabolizmu NO u pacjentów z zawałem serca (podwyższone stężenie inhibitorów NOS, obniżone stężenie powstającej w trakcie syntezy NO cytruliny). Dodatkowo podwyższone stężenie SDMA okazało się niezależnym predyktorem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po zawale serca w 3,5-letniej obserwacji.

Trzecia praca (Gąsecka A., Pluta K., Solarska K., Rydz B., Eyileten C., Postula M., van der Pol E., Nieuwland R., Budnik M., Kochanowski J., Jaguszewski M., Szarpak L., Mazurek T., Kaplon-Cieślicka A., Opolski G., Filipiak K.J. *Plasma concentrations of extracellular vesicles are decreased in patients with post-infarct cardiac remodelling. Biology. 2021; 10: 97.*) prezentuje wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania AFFECT EV Echocardiography Substudy. Jego celem była ocena związku pomiędzy osoczowym stężeniem różnych podtypów pęcherzyków płytkowych a rozwojem pozawałowego remodelingu lewej komory serca w grupie 55 pacjentów z zawałem serca w 6-miesięcznej obserwacji. Badanie zostało przeprowadzone we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie. Remodeling lewej komory serca oceniano z użyciem echokardiografii jako przyrost wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory o ponad 20% 6 miesięcy po zawale serca. Stężenie zewnątrzkomórkowych pęcherzyków (EVs) z płytek krwi, erytrocytów, leukocytów oraz komórek śródbłonna zostało ocenione metodą cytometrii przepływowej dedykowanej pomiarom nanocząstek, z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko poszczególnym markerom eksponowanym na powierzchni EVs. Pozawałowy remodeling lewej komory serca stwierdzono u 12/55

pacjentów (22%). Pacjenci, u których rozwinął się pozawałowy remodeling lewej komory serca, mieli niższe stężenia EVs z płytek krwi, erytrocytów i komórek śródbłonka naczyń w porównaniu z pacjentami bez remodelingu. Stężenia EVs z leukocytów i EVs eksponujących prozapalną P-selektynę i prozakrzepową fosfatydyloserynę były natomiast porównywalne w obu grupach. Połączenie EVs z płytek krwi, erytrocytów i komórek śródbłonka naczyń pozwoliło na przewidywanie pozawałowego remodelingu z 83% czułością i 87% swoistością (ROC AUC 0,87; 95% CI 0,73-1,00). Wg autorów pracy obniżone stężenie EVs z płytek krwi, erytrocytów i komórek śródbłonka w ostrej fazie zawału serca u pacjentów, u których doszło do rozwoju pozawałowej przebudowy lewej komory serca sugeruje, że wymienione podtypy EVs mogą mieć znaczenie ochronne u pacjentów po zawale serca, a ich obniżone stężenie przyczynia się do rozwoju pozawałowej przebudowy lewej komory serca.

Praca czwarta (Gąsecka A., Banaszkiewicz M., Nieuwland R., van der Pol E., Hajji N., Mutwil H., Rogula S., Rutkowska W., Pluta K., Eyileten C., Postula M., Darocha S., Huczek Z., Opolski G., Filipiak K.J., Torbicki A., Kurzyna M. *Prostacyclin analogues inhibit platelet reactivity, extracellular vesicle release and thrombus formation in patients with pulmonary arterial hypertension*. J. Clin. Med. 2021; 10: 1024.) prezentuje wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania PAPAYA przeprowadzonego we współpracy z Kliniką Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP w Warszawie oraz Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku. Cele projektu obejmowały (i) porównanie funkcji płytek krwi u 42 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych analogami prostacykliny i 38 pacjentów nieotrzymujących analogów prostacykliny oraz (ii) porównanie działania przeciwplateletowego różnych analogów prostacykliny. Podobnie jak w poprzedniej pracy wykorzystano w pełni adekwatny, zaawansowany warsztat badawczy. Funkcja płytek krwi oceniona była trzema metodami: (i) metodą agregometrii impedancyjnej (Multiplate®) z użyciem kwasu arachidonowego, adenozynodifosforanu i peptydu aktywującego receptor trombiny jako agonistów (ASPI test, ADP test, TRAP test), (ii) z wykorzystaniem zautomatyzowanego systemu do całościowej analizy formowania skrzepu płytkowego w warunkach przepływu krwi przez sztuczne naczynia krwionośne opłaszczone kolagenem (T-TAS®) oraz (iii) oceniając stężenie EVs uwalnianych z płytek oraz innych komórek krwi metodą cytometrii przepływowej. Autorzy wykazali, że pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczeni analogami prostacykliny mają istotnie zaburzoną funkcję płytek krwi, w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących leków z tej grupy, co może predysponować do krwawień. Wysłunieto także hipotezę, że poszczególne analogi prostacykliny różnią się w zakresie mechanizmów inhibicji płytek krwi, chociaż wszystkie te leki opóźniają tworzenie i zmniejszają objętość skrzepu płytkowego. Dodatkowo w świetle

uzyskanych wyników ocena funkcji płytek krwi może potencjonalnie stanowić istotne narzędzie w predykcji powikłań krwotocznych w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Ostania z prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki dotyczy oceny wartości przedzabiegowej reaktywności płytek krwi w przewidywaniu wystąpienia krwawień po zabiegu wewnątrznaczyniowej implantacji stentgraftu u 50 chorych z tętniakami aorty piersiowo-brzuszej (Gąsecka A., Zawadka M., Burban A., Idzik A., Gelo A., Graczyńska A., Jama K., Filipiak K.J., Jakimowicz T. *Pre-operative platelet reactivity is a strong, independent predictor of bleeding complications after branched endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Platelets. 2021 Aug 6; 1-9 [online ahead of print]*). Badanie o charakterze prospektywnej próby obserwacyjnej przeprowadzono we współpracy z Katedrą i Kliniką Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej WUM. Funkcja płytek krwi była oceniona metodą agregometrii impedancyjnej (Multiplate®) z wykorzystaniem kwasu arachidonowego, adenozynodifosforanu i peptydu aktywującego receptor trombiny jako agonistów (ASPI test, ADP test, TRAP test). Autorzy dowiedli, że wyłączenie tętniaka aorty piersiowo-brzuszej z krążenia w wyniku implantacji stentgraftu prowadzi do spadku reaktywności płytek krwi, co ma miejsce jeszcze przed włączeniem podwójnego leczenia przeciwplateletowego. Dodatkowo po raz pierwszy wykazano, że obniżona przedzabiegowa reaktywność płytek krwi jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym pooperacyjnych krwawień w badanej populacji pacjentów.

Na podstawie niniejszego cyklu monotematycznych prac oryginalnych Habilitantka trafnie sformułowała w autoreferacie 6 innowacyjnych wniosków o następującej treści:

1. Ocena funkcji płytek krwi jest istotnym elementem w stratyfikacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych u pacjentów z chorobami układu sercowo- naczyniowego.
2. Płytki krwi są adekwatnie zahamowane w ostrej fazie zawału serca u pacjentów leczonych silnymi inhibitorami receptora P2Y12 (prasugrel, tikagrelor), a na ich reaktywność nie ma wpływu nasilenie stanu zapalnego.
3. Podwyższone stężenie inhibitora syntazy tlenu azotu (SDMA), najsilniejszego endogennego inhibitora płytek krwi, jest niezależnym predyktorem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po ostrym zawale serca.
4. Obniżone stężenie EVs z płytek krwi, erytrocytów i komórek śródbłonna naczyń w ostrej fazie zawału serca pozwala przewidzieć rozwój pozawałowego remodelingu mięśnia serca.
5. Funkcja płytek krwi u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym leczonych analogami prostacykliny jest zaburzona, co może predysponować do krwawień. Wydaje się,

że poszczególne analogi prostacykliny w różnią się w zakresie mechanizmów hamowania funkcji płytek krwi.

6. Obniżona reaktywność płytek krwi u pacjentów z tętniakiem aorty piersiowo- brzusznej poddawanych wewnątrznaczyniowej implantacji stentgraftu jest niezależnym czynnikiem predykcijnym pooperacyjnych powikłań krwotocznych.

Bardzo wysoko oceniam osiągnięcie naukowe dr Aleksandry Gąseckiej-van der Pol. Jej cykl publikacji prezentuje wyniki pięciu bardzo ambitnych, niezależnych i starannie zaplanowanych projektów badawczych przeprowadzonych we współpracy z różnymi ośrodkami. Poczynione przez Habilitantkę obserwacje bezsprzecznie wzbogacają współczesną naukę, są nowatorskie i ważne zarówno z poznawczego, jak i klinicznego punktu widzenia, a przeprowadzone analizy bardzo wnikliwe. Metodologię badań uważam za w pełni adekwatną. Wyniki badań zostały starannie przedstawione. Prace są napisane perfekcyjnym językiem angielskim. Ograniczenia badań zostały wyczerpująco przedstawione. Sformułowane w publikacjach wnioski uważam za w pełni uzasadnione. Dodatkowo trafnie przedstawiono implikacje praktyczne z przeprowadzonych badań, luki w dowodach naukowych i przyszłe kierunki badawcze.

Podsumowanie

Z ogromną przyjemnością stwierdzam, że zarówno dorobek naukowy, jak i przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe dr Gąseckiej-van der Pol bezsprzecznie i z dużą nawiązką spełniają ustawowe wymogi stawiane kandydatom na stopień naukowy doktora habilitowanego. Habilitantka posiada bogaty, spójny, oryginalny i niezwykle wartościowy dorobek naukowy, który uważam za wybitny. Podobnie znakomite jest jej osiągnięcie naukowe, które zostało oparte na pięciu bardzo ambitnych, niezależnych projektach naukowych. Dr Gąsecka-van der Pol aktywnie pozyskuje granty na prowadzenie badań naukowych, współpracuje z liderami światowej nauki, odbyła staże naukowo-kliniczne w topowych ośrodkach europejskich, a za swoje osiągnięcia naukowe otrzymała prestiżowe nagrody. Bez wątpienia jest wschodzącą gwiazdą europejskiej i światowej kardiologii. Habilitantka posiada także znaczące osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne.

Dlatego też z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie dr Aleksandrze Gąseckiej-van der Pol stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

11

Jeśli na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym istnieje możliwość wyróżnienia habilitacji, to o takie wyróżnienie dla dr Gąseckiej-van der Pol wnioskuję. Wniosek uzasadniam wybitnym pod względem jakościowym i ilościowym dorobkiem naukowym Habilitantki oraz wyjątkową wartością jej osiągnięcia naukowego. W mojej ocenie habilitacja z w/w powodów zasługuje także na wyróżnienie Nagrodą Prezesa Rady Ministrów, o które proponuję ubiegać się.

prof. dr hab. n. med.
Marek Kozłowski, FESC
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista kardiolog
1743042

