

Bytom, 14.11.2019

Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk
Medycznych

41-902, Bytom,
ul. Piekarska 18
www.sum.edu.pl

tel.: (+48 32) 39 76 546

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 39 76 545
ppnsekretariat@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.

„Formowanie mikrocząstek pochodzenia płytkowego a wysoka resztkowa reaktywność płytek krwi i zaawansowanie miażdżycy tętnic szyjnych u chorych po niedokrwinnym udarze mózgu leczonych kwasem acetylosalicylowym”

wykonanej przez lek. Justynę Rosińską

w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Udar mózgu jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych, stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów oraz główną przyczynę trwałej niepełnosprawności u osób dorosłych w krajach rozwiniętych, również w Polsce. Sukcesywne wydłużanie się życia, starzenie społeczeństwa, powodują, że w przyszłości udar mózgu może stać się chorobą o jeszcze większym zasięgu. Dlatego niezmiernie ważne są wszelkie badania dotyczące zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu. Wciąż niewiadomo, dlaczego mimo prowadzonej farmakologicznej profilaktyki wtórnej, nawrotowość incydentów naczyniowych jest tak znacząca. Jedną z przyczyn upatruje się w tzw. wysokiej reaktywności płytek krwi pomimo leczenia (ang. high-on treatment platelet reactivity, HTPR). Jak do tej pory, rola mikrocząstek pochodzenia płytkowego (ang. platelet derived microvesicles, pMVs) nie była wymieniana wśród potencjalnych przyczyn HTPR.

Ponadto, jak do tej pory, niejasne jest również, czy potencjał prozapalny lub prozakrzepowy pMVs występujący u chorych po przebytym udarze niedokrwinnym mózgu różni się od obserwowanego u osób obciążonych czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, które nie doznały

ostrego incydentu naczyniowego i czy ma on związek z zaawansowaniem miażdżycy tętnic szyjnych, HTPR lub nawrotowością incydentów naczyniowych.

Celem pracy doktorskiej lek. Justyny Rosińskiej była ocena potencjalnego związku między liczbą krążących mikrocząstek pochodzenia płytkowego, ich potencjałem prozapalnym oraz prozakrzepowym a zaawansowaniem miażdżycy tętnic szyjnych, wysoką reaktywnością płytek krwi w trakcie leczenia oraz występowaniem kolejnych zdarzeń naczyniowych u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu, leczonych za pomocą kwasu acetylosalicylowego.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską stanowi monotematyczny cykl czterech pełnotekstowych publikacji, w tym jedna pogładowa i trzy oryginalne, opublikowanych w recenzowanych czasopismach (w tym trzy publikacje w czasopismach zagranicznych z listy filadelfijskiej), o znaczącym łącznym wskaźniku oddziaływania IF: 9,143, MNiSW: 220:

1. Rosińska Justyna, Łukasik Maria, Kozubski Wojciech. The impact of vascular disease treatment on platelet-derived microvesicles. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31: 627. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6757-7>
IF 2,771 ; MNiSW: 30
2. Rosińska Justyna, Ambrosius Wojciech, Maciejewska Joanna, Narożny Robert, Kozubski Wojciech, Łukasik Maria. Association of platelet-derived microvesicles and their phenotypes with carotid atherosclerosis and recurrent vascular events in patients after ischemic stroke. *Thromb Res.* 2019; 176: 18-26. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.014.
IF 3,266 MNiSW 100
3. Rosińska Justyna, Maciejewska Joanna, Narożny Robert, Kozubski Wojciech, Łukasik Maria. Association between platelet-derived microparticles and their phenotypes with high on-treatment platelet reactivity and recurrent vascular events in convalescent stroke patients treated with acetylsalicylic acid. *Wiad Lek.* 2019; 72: 1427-1437.
MNiSW:20
4. Rosinska Justyna, Maciejewska Joanna, Narożny Robert, Osztynowicz Krystyna, Raczak Beata, Michalak Sławomir, Watała Cezary, Kozubski Wojciech, Łukasik

Maria. Effect of acetylsalicylic acid intake on platelet derived microvesicles in healthy subjects. Platelets. 2019; March 21: 1-9. DOI: 10.1080/09537104.2019.1588242.

IF 3,106 MNiSW 70

Warte podkreślenia jest, że we wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a jej udział w powstaniu każdej z publikacji był znaczący (w pierwszej – 80%, w drugiej i trzeciej – 60%, w czwartej – 58%) – na podstawie załączonych oświadczeń.

Dodatkowo, integralną częścią rozprawy doktorskiej jest zwięzły i wyczerpujący Komentarz do rozprawy doktorskiej, który stanowi cenne wprowadzenie do analizowanego projektu. W Komentarzu Doktorantka omówiła cel i problemy badawcze projektu, krótko scharakteryzowała podstawy naukowe, materiał i metody badawcze, wyniki, oraz przedstawiła wnioski. Komentarz ten pozwala wnioskować o dobrym przygotowaniu Doktorantki do podjęcia badań, będących podstawą jej pracy doktorskiej. Cenny jest również Rozdział, w którym przedstawione zostały Ograniczenia badania. Świadczy on o krytycznym spojrzeniu Doktorantki na projekt i o jej dojrzałości naukowej.

Badanie zostało zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Kserokopie odpowiednich zgód zostały załączone na końcu Rozprawy.

Grupę badaną stanowiło 93 chorych, hospitalizowanych w Oddziale Neurologii Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu i wyodrębnionych spośród 318 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, leczonych w w/w jednostce w okresie realizacji projektu (między styczniem 2015 a wrześniem 2017), po starannej i wnikliwej analizie szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia. Ponadto do badania włączono 100 osób obciążonych czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (grupa kontrolna) i 50 zdrowych ochotników. Metodyka i analiza statystyczna nie budzą żadnych zastrzeżeń.

Pierwsza z prac cyklu, *The impact of vascular disease treatment on platelet-derived microvesicles*, jest pracą pogładową. Stanowi ona wprowadzenie do realizowanego projektu. Omówione w niej zostało bardzo szczegółowo zagadnienie oddziaływania leków stosowanych w terapii i profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych na mikrocząstki pochodzenia płytkowego. Analizę tekstu ułatwiają bardzo dokładne i przejrzyste tabele oraz rycina.

Piśmiennictwo, na podstawie którego napisana została praca, jest imponujące – 145 pozycji literatury anglojęzycznej głównie z ostatnich 10 lat.

Kolejna praca, *Association of platelet-derived microvesicles and their phenotypes with carotid atherosclerosis and recurrent vascular events in patients after ischemic stroke*, jest pracą oryginalną. W pracy tej obserwowano wyższe stężenia pMV_s CD62P⁺ i pMV_s PAC-1⁺ u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu z miażdżycą tętnic szyjnych w odniesieniu do chorych po udarze, u których nie stwierdzono miażdżycy tętnic szyjnych. Wykazano negatywne korelacje pomiędzy stężeniem pMV_s oraz pMV_s CD62P⁺ a czasem, który upłynął od udaru niedokrwiennego mózgu. Ponadto stwierdzono wyższe stężenia pMV_s wykazujących powierzchniową ekspresję: PS, CD62P, PAC-1 i CD31 u chorych doświadczających nawracających zdarzeń naczyniowych w okresie rocznej obserwacji.

Trzecia z cyklu praca *Association between platelet-derived microparticles and their phenotypes with high on-treatment platelet reactivity and recurrent vascular events in convalescent stroke patients treated with acetylsalicylic acid* jest również pracą oryginalną. W tej pracy wykazano dodatkowo, że zarówno przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, jak również modyfikacja jego dziennej dawki nie powodowały statystycznie istotnych różnic w badanych parametrach mikrocząstek. Ponadto nie wykazano różnic w badanych parametrach mikrocząstek pomiędzy pacjentami z i bez wysokiej reaktywności płytek krwi w trakcie leczenia za pomocą kwasu acetylosalicylowego.

W czwartej z cyklu, również oryginalnej pracy, *Effect of acetylsalicylic acid intake on platelet derived microvesicles in healthy subjects*, doktorantka wraz z współbadaczami oceniała parametry mikrocząstek płytkowych w grupie zdrowych ochotników przed i po ekspozycji na kwas acetylosalicylowy. Wykazano, że wprowadzenie kwasu acetylosalicylowego w dobowej dawce 150 mg przez 3 kolejne dni w grupie zdrowych ochotników nie spowodowały różnic w badanych parametrach pMV_s, mimo potwierzonego efektu antyagregacyjnego tego leku na płytki krwi. Ponadto stwierdzono, iż w grupie zdrowych kobiet w wieku przedmenopauzalnym przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego spowodowało wzrost stężeń wszystkich badanych mikrocząstek płytkowych, z wyjątkiem tych wykazujących ekspresję CD31 na powierzchni.

Jak wynika z dostępnej literatury, niniejszy projekt badawczy jest pierwszym, w którym oceniano związek pomiędzy mikrocząstkami płytkowymi a stopniem zaawansowania

miażdżycy tętnic szyjnych, reaktywnością płytek krwi pomimo zażywania kwasu acetylosalicylowego, jak również występowaniem kolejnych incydentów naczyniowych u chorych po przebyłym udarze mózgu. Ponadto jest to pierwsze badanie, w którym analizowano wpływ leczenia za pomocą kwasu acetylosalicylowego na stan ilościowy mikrocząstek płytkowych oraz uwalnianie mikrocząstek o określonym fenotypie.

Nowatorski charakter projektu wynika ponadto z zastosowania cytometrii przepływowej wysokiej rozdzielczości z opracowanym innowacyjnym protokołem znakowania i oznaczania mikrocząstek płytkowych, ich ocena ilościowa i jakościowa krążących, która nie była w tak szczegółowym stopniu do tej pory przeprowadzana. Dodatkowym atutem projektu jest szeroki zakres parametrów poddanych analizie, a także rygorystyczne kryteria włączenia i wyłączenia, umożliwiające wyeliminowanie wielu czynników zakłócających przebieg badania i mogących negatywnie wpłynąć na wiarygodność wyników.

Po wnikliwej lekturze rozprawy doktorskiej lek. Justyny Rosińskiej oceniam ją bardzo wysoko. Jest to samodzielne, nowatorskie opracowanie i rozwiązanie problemu badawczego i jest dowodem umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Warte podkreślenia są wysoko punktowane publikacje naukowe, stanowiące integralną część rozprawy doktorskiej.

Reasumując, w mojej opinii oceniana praca lek. Justyny Rosińskiej „Formowanie mikrocząstek pochodzenia płytkowego a wysoka resztkowa reaktywność płytek krwi i zaawansowanie miażdżycy tętnic szyjnych u chorych po niedokrwiennym udarze mózgu leczonych kwasem acetylosalicylowym”, wykonana w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, pod kierunkiem dr hab. n. med. Marii Łukasik, spełnia wymogi określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Dlatego z pełnym przekonaniem zwracam się do Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Justyny Rosińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie stawiam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.