

Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak
Kierownik Katedry Chorób Wewnętrznych i Medycyny Rodzinnej
Instytut Nauk Medycznych Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kraków, 07.08.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Magdaleny Kopytek zatytułowanej
"Czynniki modulujące progresję stenozy aortalnej – związki z zapaleniem, aktywacją
układu krzepnięcia/fibrynolizy i kalcyfikacją"

napisanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Joanny Natorskiej, prof. UJ

W związku z otrzymaniem zaproszenia przez Radę Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego, podjąłem się recenzji przedstawionej przez mgr inż. Magdalenę Kopytek rozprawy doktorskiej dotyczącej identyfikacji czynników mogących wpływać na procesy degeneracji i progresji stenozy aortalnej.

Stenoza aortalna to obecnie najczęstsza nabyta wada zastawek serca. Wraz ze wzrostem przewidywanej długości życia oraz lepszym dostępem do badań obrazowych jak np. echokardiografia istotnie zwiększyła się liczba jej rozpoznawanych rocznie przypadków. W Polsce istotną stenozę aortalną leczy się metodami zarówno chirurgicznymi jak i przezskórnymi. Według raportu AIST PTK w 2022 roku wykonano 2929 przezskórnych zabiegów TAVI. Nie ma aktualnie możliwości farmakologicznego leczenia stenozy aortalnej. Dokładne poznanie czynników modulujących przebieg stenozy aortalnej a także później potencjalnie wpływających na degenerację implantowanej zastawki ma kluczowe znaczenie i jest istotnym z punktu widzenia klinicznego zagadnieniem naukowym. Dlatego chciałbym pogratulować Doktorantce dojrzałego i przyszłościowego wyboru tematu pracy doktorskiej.



Przedłożona do recenzji przez mgr inż. Magdalenę Kopytek rozprawa doktorska stanowi monotematyczny cykl pięciu opublikowanych artykułów naukowych o łącznym IF = 39.017 i 660 punktów MNiSW. W czterech z pięciu publikacji Doktorantka jest pierwszym autorem. Jedną z prac cyklu jest pracą poglądową (drugie współautorstwo). Badania do doktoratu przeprowadzono w Zakładzie Chorób Zatorowo-Zakrzepowych UJ CM i KSS im. Jana Pawła II w Krakowie a pacjentów rekrutowano przy współpracy z Kliniką Kardiologii w ww. Szpitala. Doktorantka uzyskała stosowne zgody komisji bioetycznej na prowadzenie badań i rekrutację pacjentów. Wnioski z poszczególnych analiz i publikacji są przedstawione prawidłowo i zwięźle oraz odpowiadają na założone i przedstawione wcześniej cele badawcze.

Autorka wykazała, że:

- 1) Źle kontrolowana cukrzyca t. 2 prowadzi do akumulacji AGEs w zastawkach aortalnych i nasila lokalny stres oksydacyjny i zapalenie;
- 2) Współistniejąca cukrzyca u tych pacjentów nasila lokalny stan zapalny, aktywację układu krzepnięcia oraz syntezę mediatorów wapnienia zastawki poprzez nasiloną aktywację szlaku NF- κ B;
- 3) U pacjentów ze stenozą aortalną i cukrzycą utrzymywanie hemoglobiny glikowanej i fruktozaminy w zakresie norm referencyjnych może spowolnić tempo progresji stenozy;
- 4) U pacjentów z ciężką stenozą aortalną i stężeniem lipoproteiny (a) >50 mg/dl obserwuje się podwyższone poziomy OxPL, które mają silniejszy wpływ na hipofibrylizę niż lipoproteina (a);
- 5) U pacjentów z ciężką stenozą aortalną akumulacja lipidów prowadzi do nadekspresji PAI-1 wynikającej z nadmiernej aktywacji szlaki NF- κ B w zastawkach aortalnych, co przyczynia się do hipofibrylizy.

Jako recenzent powinienem w tym miejscu wypunktować niedociągnięcia i błędy prowadzonych badań. Nie muszę tego robić, ponieważ Doktorantka sama opisuje je dokładnie w rozdziale „Ograniczenia”, tak więc nie byłoby sensu ich tutaj powielać. Umiejętność dostrzeżenia własnych ograniczeń i potencjalnych czynników zakłócających wyniki analiz świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki. Poza tym prowadzone przez Doktorantkę badania i analizy przeszły już tzw. proces peer-review w dobrych czasopismach medycznych (wszystkie min. 5 pkt IF i 140 pkt MNiSW) co jest najlepszą rekomendacją świadczącą o ich wartości poznawczej i naukowej. Ale jest coś co szczególnie pozytywnie wyróżnia tą rozprawę doktorską. Jest to rozdział poświęcony perspektywom



prowadzonych przez Doktorantkę badań i wyznaczeniem tzw. gaps in evidence oraz potencjalnych dalszych kierunków badań w tym zakresie.

Doktorantka posiada niewątpliwie specjalistyczną wiedzę na temat stenozy aortalnej oraz mechanizmów zapalnych oraz krzepnięcia/fibrynolizy i kalcyfikacji także w szerszym aspekcie klinicznym a świadczy o tym między innymi publikacja poglądowa której jest współautorem (nr 5). Oceniam ten aspekt na bardzo dobry.

Cztery prace oryginalne w uznanych czasopismach medycznych oraz skrupulatnie wykonane badania świadczą o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktorantkę. Widać przygotowanie teoretyczne, dojrzały warsztat badawczy i krytyczną analizę własnego materiału badawczego. Oceniam ten aspekt na bardzo dobry.

Stwierdzam także, że zaprezentowana rozprawa na stopień doktora jest oryginalnym i nowatorskim osiągnięciem naukowym przygotowanym przez mgr inż. Magdalenę Kopytek i spełnia warunki określone w art.13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789). Autorka jest niewątpliwie ekspertem w zakresie prowadzonych badań potwierdzonych publikacjami w szanowanych dobrych czasopismach medycznych o wysokim IF. Oceniam ten aspekt na bardzo dobry.

Moja całościowa ocena rozprawy doktorskiej w postaci cyklu pięciu publikacji mgr inż. Magdaleny Kopytek jest bardzo dobra. Pragnę także podzielić się osobistą obserwacją, że recenzowana rozprawa na stopień doktora jest niewątpliwie najlepszą z jaką miałem do czynienia w ciągu ostatnich 7 lat od kiedy pełnię rolę recenzenta. Zapoznanie się z wynikami badań stanowiło czystą przyjemność a nie przykry obowiązek. Uważam, że przedstawiony cykl publikacji spełnia nie tylko kryteria rozprawy doktorskiej ale także mógłby stanowić cykl publikacji do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie mgr inż. Magdaleny Kopytek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. med. Zbigniew Siudak