Gdańsk, dnia 16.12.2021r.

Dr hab. med. Dariusz Jagielak
Katedra i Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr Anny Komosa

Pani dr n. med. Anna Komosa (nazwisko z domu: Siniawska) w 2007 roku ukończyła I wydział Lekarski Akademii medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W roku 2013 uzyskała tytuł doktora nauk medycznych (Wydział Lekarski II Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu) w oparciu o rozprawę doktorską pt. „Ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych (Predict Score) z testem oporności płytek krwi na klopidogrel (Multiplate) w przewidywaniu zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów po zabiegach przezskórnej interwencji wieńcowej - promotor Profesor dr hab. med. Maciej Lesiak. W roku 2018 uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologii. Od 2007 roku zatrudniona jest w I Klinice Kardiologii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Od 2016 roku pełni funkcje Kierownika Pracowni Badania Funkcji Płytek Krwi Przy I Klinice Kardiologii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Jest to pierwsze postępowanie o nadanie stopnia doktora habilitowanego, dr n. med. Anny Komosa.

Dr Anna Komosa jako swoje osiągnięcie naukowe (zgodnie z **art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85)** przedstawia monotematyczny cykl publikacji: **Znaczenie wybranych aspektów oceny czynności płytek krwi oraz wykładników stresu oksydacyjnego w kardiologii interwencyjnej.** Łączna wartość osiągnięcia naukowego: IF=13.163, punktacja wg MNiSW: 380. Liczba cytatów wg Web of Science 30. Cykl zawiera jedną pracę przeglądową, jedną metaanalizę oraz dwie prace oryginalne. Habilitantka jest pierwszą autorką we wszystkich publikacjach cyklu i odgrywała wiodącą rolę w ich powstawaniu. Cały cykl jest dość jednorodny tematycznie i skupia się wokół roli płytek krwi i stresu oksydacyjnego w kardiologii interwencyjnej oraz leczeniu wad strukturalnych serca. Wszystkie prace cyklu opublikowane są w międzynarodowych czasopismach o IF od 1,874 do 4,379. Artykułami o najwyższym IF jest metaanaliza i praca poglądowa co dowodzi rozległej wiedzy doktor Komosa oraz umiejętności analizy statystycznej.

W publikacji pt.: **Platelets redox balance assessment: current evidence and methodological considerations** habilitantka w bardzo wyczerpujący sposób omawia metody oznaczania reaktywnych form tlenu, peroksydacji lipidów, aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz wskaźnika komórkowego poziomu miedzi do cynku – czułego markera zaburzeń hemostazy. Po przedstawieniu najnowszej metodologii oznaczeń parametrów stresu oksydacyjnego, autorka podkreśla konieczność przeprowadzenia dalszych interdyscyplinarnych badań dotyczących znaczenia klinicznego reaktywnych form tlenu w aktywacji płytek krwi w celu optymalizacji farmakoterapii.

Celem drugiej pracy habilitantki **Transcatheter aortic valve replacement is associated with less oxidative stress and fasterrecovery of antioxidant capacity than surgical aortic valve replacement** było porównanie nasilenia stresu oksydacyjnego u chorych z ciężką stenozą aortalną leczonych dwoma metodami: przezcewnikową wymianą zastawki aortalnej i klasyczną metodą chirurgiczną. Badaną grupę stanowiło 24 pacjentów (14 mężczyzn i 10 kobiet) ze średnią wieku 71±13 lat; 12 z nich poddanych operacji klasycznej wymiany zastawki aortalnej SAVR oraz 12 poddanych zabiegowi przezcewnikowej wymiany zastawki aortalnej. W obu grupach oznaczano markery stresu oksydacyjnego: całkowita zdolność antyoksydacyjna, stosunek Cu/Zn, dehydrogenaza mleczanowa LDH oraz produkty peroksydacji lipidów reagujące z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) będący markerem peroksydacji lipidów. Pomiary stężenia markerów stresu oksydacyjnego wykonano w 4 punktach czasowych: przed wykonaniem zabiegu, tuż po nim, a następnie w 24 i 48 godzin po zakończeniu zabiegu. Zgodnie z oczekiwaniami wzrost stężenia markerów stresu oksydacyjnego był istotnie wyższy w grupie chorych po chirurgicznej wymianie zastawki aortalnej. Praca niesłychanie ciekawa i warta kontynuacji. Zwłaszcza korelacji nasilenia stresu oksydacyjnego z czasem trwania krążenia pozaustrojowego oraz czasu niedokrwienia mięśnia sercowego (zaklemowania aorty). Chciałbym zwrócić uwagę, że nie wszystkie wnioski zawarte w omówieniu artykułu w autoreferacie znajdują uzasadnienie w wynikach pracy, podsumowanie zawarte w samym artykule jest bardziej ostrożne i adekwatne. Wielokrotne użycie trybu warunkowego we wnioskach jak: *„Wydaje się, że uwzględnienie znaczenia procesów redoks jest istotne nie tylko pod względem identyfikacji czynników etiologicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych czy wczesne wykrywanie powikłań, ale może mieć istotny wpływ na wyniki leczenia interwencyjnego pacjentów kardiologicznych"* jest całkowicie zbędne i budzi niepotrzebne emocje.

W pracy **„Optimal timing of P2Y12 inhibitor loading in patients undergoing PCI: A meta-analysis"** autorka na podstawie obszernej metaanalizy porównuje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wczesnego (czyli >2h przed PCI) i późnego (<2h

przed PCI lub po zakończeniu interwencji) nasycających dawek inhibitorów receptora płytkowego P2Yl2: klopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru. Badano pacjentów leczonych z powodu zawału serca STEMl, NSTEMI oraz poddanych elektywnemu zabiegowi angioplastyki wieńcowej z powodu stabilnej choroby niedokrwiennej serca. Metaanalizą objęto 23 badań (60.907 pacjentów). Nowością pracy jest analiza z podziałem na grupy leczone 3 preparatami blokującymi receptor P2Yl2 dostępnymi na rynku. W pracy wykazano, że wczesne (>2h przed koronarografią i PCI) nasycenie klopidogrelem zmniejszyło liczbę zdarzeń niedokrwiennych: MACE (6,7% vs. 8,8%, 25% RRR (redukcja ryzyka względnego, ang. Relative Risk Reduction), p<0,001), zawałów serca (30% RRR, p<0,001) oraz zgonów (1,9% vs. 2,9%, 25% RRR, p=0,0002) w porównaniu do grupy chorych, których nie nasycono klopidogrelem >2h przed zabiegiem. Nie wykazano takiej zależności dla tikagreloru ani prasugrelu przed zabiegiem angioplastyki wieńcowej, niezależnie od czasu nasycenia lekami przed PCI. Analizę wzbogacono o badanie różnych scenariuszy klinicznych: pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca oraz chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z uwzględnieniem podziału na zawały serca STEMI i NSTEMI. Nie udowodniono jednak istotnego wpływu stosowania dawki nasycającej klopidogrelu w grupie pacjentów poddanych planowym zabiegom angioplastyki wie11cowej. Wyniki są więc bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia - potwierdzają brak zasadności dla wczesnego nasycania klopidogrelem pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca przed wykonaniem zabiegu koronarografii, u których nie mamy pewności co do konieczności wykonania implantacji stentów do naczyń wieńcowych. Zwraca uwagę doskonała metodologia badania i użyte zaawansowane techniki statystyczne, zwłaszcza dostosowanie się przy analizie do zaleceń Cochrane Adverse Effects Methods Group. Niestety muszę zwrócić uwagę na użycie niewłaściwej nazwy grupy: Cochrane Adverse Methods Group zarówno w przesłanym autoreferacie jak i oryginale artykułu powinno się znaleźć słowo Effects, z drugiej strony szkoda że, ta pozycja nie została umieszczona w piśmiennictwie.

W ostatnim artykule z cyklu **Platelet function in patients undergoing SAVR and TAVR: a comparative study** habilitantka porównuje aktywność płytek krwi po zabiegu chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej i implantacji przezcewnikowej. Poznanie roli płytek krwi w zaburzeniach hemostazy i homeostazy po zabiegach chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej u pacjentów w podeszłym wieku ma ogromne znaczenie, zwłaszcza wobec roli jaką spełniają w patogenezie procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego. Badanie przeprowadzono na bardzo podobnej grupie chorych co badanie dotyczącym stresu oksydacyjnego. W badaniu oznaczano liczbę płytek krwi (PLT), wskaźnik

anizocytozy płytek krwi (POW), średnią objętość płytki krwi (MPV) oraz parametry czynnościowe, jak płytkowy poziom peroksydacji lipidów oznaczany na podstawie stężenia malondialdehydu (MDA). Dodatkowo oszacowano stosunek MPV/PLT i MDA/PLT oraz zmienność procentową wartości PLT, POW oraz MPV w porównaniu do wartości wyjściowych. Pomiary wykonano przed wykonaniem zabiegu, tuż po nim, a następnie 24 i 48 godzin po zakończeniu procedury. Odnotowano istotny statystycznie wzrost stosunku MPV/PLT po zabiegach w obu badanych grupach (p=0,109 w grupie TAVI i p=0,008 w grupie SAVR), większy w grupie chirurgicznej. Prawdopodobnie brak istotności statystycznej pomiędzy grupami jest wynikiem małej badanej grupy. Zwiększona aktywacja płytek krwi jest wynikiem użycia krążenia pozaustrojowego i aktywacją całej kaskady krzepnięcia wynikającej z punktu uchwytu działania heparyny. W omówieniu wyników nie używałbym sformułowania „znaczniejszy po bardziej inwazyjnych". We wnioskach przedstawionych w autoreferacie habilitantka ponownie nie ustrzegła się formy „istotnie bardziej". Pragnę także zwrócić uwagę na słowo jatrogenny, które w definicji swojej odnosi się do niezamierzonych niepożądanych działań medycznych. Wszystkie te uwagi mają jedynie charakter edytorski i nie zmniejszają wartości publikacji.

Poza pracami należącymi do cyklu czterech publikacji, będącymi podstawą do wnioskowania o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, dorobek naukowy doktor Anna Komosa obejmuje 34 prace z sumarycznym IF 63,707 oraz 1237 punktów MNiSW. W sześciu z nich doktor Komosa jest pierwszą autorką - są to prace opublikowane w pismach posiadających punktacje MNiSW. W analizie zwraca uwagę wysoki Indeks Hirsha 11 i liczba cytowań 485 wg bazy Web of Science. **Całkowity Impact Factor razem z cyklem prac stanowiących osiągnięcie naukowe: IF: 76.870 .**
Całkowita punktacja razem z cyklem prac stanowiących osiągnięcie naukowe MNiSW:1617. Jest autorem lub współautorem 28 doniesień zjazdowych, w tym 26 na konferencjach polskich i 2 na zjazdach zagranicznych.

Należy podkreślić, że jest to bardzo bogaty dorobek naukowy, wysoce rozpoznawalny i cytowany w piśmiennictwie światowym. W przebiegu kariery naukowej zwraca uwagę konsekwentne skupienie się na zgłębianiu wiedzy na temat płytek krwi oraz stresu oksydacyjnego. W ramach współpracy międzywydziałowej z Zakładem Medycyny Środowiskowej Uniwersytetu Medycznego habilitantka badała wpływ ekstraktów wybranych grzybów jadalnych na zahamowanie agregacji płytek krwi oraz potencjał antyoksydacyjny komórki a Kliniką Perinatologii i Ginekologii badania pływu stresu oksydacyjnego wywołanego ciążą na uszkodzenie elementów morfotycznych krwi. Efektem tych badań były

trzy publikacje, których Doktor Komosa jest współautorem. Bardzo interesujące i wartościowe publikacje przyniosła współpraca z Katedrą i Zakładem Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki nad efektem antyagregacyjnym inhibitora rec. P2Y12- klopidogrelu.

Doktor Komosa była kierownikiem trzech grantów naukowych ufundowanych przez Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Jest koordynatorem wieloośrodkowych, międzynarodowych programów naukowych/badawczych sponsorowanych realizowanych w I Klinice Kardiologii UM w Poznaniu: Option, TROPICAL ACS, ENVISAGE-TAVI AF TRIAL, Master DAPT, BIPAX, TRYTON.

Odbyła staże zagraniczne w renomowanych ośrodkach zagranicznych Deutsches Herzzentrum Berlin i Medical University of Vienna. W ramach międzynarodowego badania Tropical ACS Trial z Uniwerytetem Medycznymw Monachium (Medizinische Klinik und Poliklinik I Ludwig-Maximilians-Universitat (LMU Munchen), była koordynatorem i głównym wykonawcą w I Klinice Kardiologii prestiżowego badania klinicznego Tropical ACS. Na podstawie wyników zaprezentowanych w badaniu w 2018r. zmodyfikowano wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w zakresie stosowania terapii przeciwpłytkowej. Dodatkowo Habilitantka uczestniczy w badaniach dotyczących innych problemów, takich jak przezcewnikowe leczenie wad strukturalnych serca, . Zdobywa i poszerza wiedzę w zakresie echokardiografii.

Habilitantka jest aktywnym recenzentem w renomowanych międzynarodowych czasopismach, dodatkowo jest *członkiem Editorial Board w* Journal of Clinical Medicine oraz Pharmaceutics. Aktywnie uczestniczy w konferencjach naukowych jako wykładowca i naukowiec. Habilitantka wykazuje typową aktywność akademicką: prowadzi ćwiczenia i seminaria z dziedziny chorób wewnętrznych i kardiologii. Przygotowuje testy zaliczające z przedmiotów interna i kardiologia zarówno dla studentów polsko jak i anglojęzycznych. Jest członkiem jury International Congress of Young Medical Scientists organizowanego przez Studenckie Towarzystwo Naukowe UM w Poznaniu w sesjach Cardiology and Hypertension. Jest autorką broszury edukacyjnej dla studentów oraz lekarzy rodzinnych pt.: „Ból w klatce piersiowej". Jest członkiem towarzystw naukowych: European Society of Cardiology, Sekcji Thrombosis and Haemostatsis European Society of Cardiology, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Sekcja Echokardiografii PTK, Sekcji Krążenia Płucnego PTK, Aktywnym członkiem Klubu 30 PTK.

Podsumowując, zgodnie z wymogami art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85), bardzo wysoko oceniam, zarówno osiągnięcie naukowe dr Anny Komosy pt. „**Znaczenie wybranych aspektów oceny**

czynności płytek krwi oraz wykładników stresu oksydacyjnego w kardiologii interwencyjnej", jak również jej pozostały dorobek naukowy, z całą pewnością stanowiący o jej istotnej aktywności naukowej. W mojej opinii habilitantka spełnia formalne wymogi i kryteria zawarte w w/w ustawie dla nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego, zatem zwracam się do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie dr Anny Komosy do kolejnych etapów postępowania.

Dariusz Jagielak

Dr hab. n. med. Dariusz Jagielak