

**Ocena osiągnięć naukowych dr n. med. Pawła Tomasza Matusika
w postępowaniu habilitacyjnym**
w dziedzinie nauk medycznych i nauk zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Recenzję wykonałam na podstawie powołania mnie jako recenzenta do komisji habilitacyjnej dr n. med. Pawła Tomasza Matusika przez Radę Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum w Krakowie nr **503.5110.13.2020** z dnia 15.02.2021 r.

1. Charakterystyka Habilitanta

Dr n. med. Paweł Tomasz Matusik ur. 25 marca 1986 r. w Dębicy ukończył studia na Wydziale Lekarskim w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w r. 2011. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskał w roku 2015 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Wybrane duże problemy geriatryczne i schorzenia układu sercowo-naczyniowego w okresie późnej starości”. (Promotor: Prof. dr hab. Tomasz Grodzicki).

Od roku 2018 jest członkiem Europejskiej Asocjacji Heart Rhythm Association (FEHRA), W roku 2019 zakończył szkolenie specjalizacyjne i jest specjalistą kardiologii.

Dr n. med. Paweł T Matusik jest wykwalifikowanym specjalistą kardiologii, ze znaczącym stażem pracy w dziedzinie elektrokardiologii. Jest znany z bardzo wielu cennych publikacji naukowych z tego zakresu, prezentowanych w recenzowanych czasopismach medycznych oraz na kongresach i konferencjach naukowych.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Szczególnym osiągnięciem naukowym dr n. med. Pawła Matusika jest monotematyczny cykl publikacji pod tytułem: „**Kliniczne i laboratoryjne markery ryzyka zakrzepowo-zatorowego a stan prozakrzepowy u pacjentów z migotaniem przedsionków**” W skład cyklu wchodzi 5 publikacji o łącznej punktacji **IF = 36,952**; **MNiSW = 495**, których pierwszym Autorem jest Paweł Tomasz Matusik:

1. **Matusik PT, Matusik PS, Kornacewicz-Jach Z, Małecka B, Ząbek A, Undas A.**

Elevated NT-proBNP is associated with unfavorably altered plasma fibrin clot properties in atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2017; 243: 244-250. IF (2017) = 4,034

2. **Matusik PT**, Prior SM, Butenas S, Małecka B, Lelakowski J, Undas A. **Association of cardiac troponin I with prothrombotic alterations in atrial fibrillation.** *Kardiol. Pol.* 2018; 76(7): 1106-1109. IF (2018) = 1,674.
3. **Matusik PT**, Małecka B, Lelakowski J, Undas A. **Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation.** *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(4): 426-434. IF (2019) = 5,268.
4. **Matusik PT**, Heleniak Z, Papuga-Szela E, Plens K, Lelakowski J, Undas A. **Chronic kidney disease and its impact on a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation.** *J Clin Med.* 2020; 9(8): 2476. IF (2019) = 3,303
5. **Matusik PT.** **Biomarkers and Cardiovascular Risk Stratification.** *Eur Heart J* 2019; 40 (19): 1483-1485. IF (2019) = 22,673

Główną ideą badań Autora było stwierdzenie, że występujące migotanie przedsionków (AF) jest silnie związane z obecnością stanu prozakrzepowego i niekorzystnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu i zatorowości systemowej. Wymagało to podjęcia badań określających związki występujących nieprawidłowości układu krzepnięcia i fibrynolizy u chorych z AF oraz poszukiwanie biomarkerów określających zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe w tej grupie chorych.

W pierwszej pracy: **Elevated NT-proBNP is associated with unfavorably altered plasma fibrin clot properties in atrial fibrillation.** (*Int J Cardiol.* 2017; 243: 244-250), Autor i wsp. analizując cytowane poprzednio przeprowadzone badania zwrócili uwagę na fakt, że pacjenci z AF w porównaniu do grupy kontrolnej charakteryzują się między innymi większą generacją trombiny oraz niekorzystnymi właściwościami skrzepu fibrynowego. Dlatego głównym celem tej publikacji była ocena czynników wpływających na właściwości skrzepu fibrynowego w grupie 160 chorych z AF bez aktywnego leczenia przeciwkrzepliowego. Badano w niej zależności występujące pomiędzy generacją trombiny (wyrażoną przez endogenny potencjał trombiny (ETP)), przepuszczalnością (K_s) i czasem trwania lizy skrzepu fibrynowego (CLT) a parametrami układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz N-końcowym fragmentem propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP).

W publikacji wykazano, że stężenie log NT-proBNP jest dodatnio skorelowane z generacją trombiny ($r=0,59$, $P<0,0001$) oraz z czasem trwania lizy CLT ($R=0,61$, $P<0,0001$) a odwrotnie proporcjonalne do przepuszczalności K_s ($r=-0,34$, $P<0,0001$). Ponadto wykazano, że poziom NT-proBNP (zmiana o 100 pg/ml) oraz poziom inhibitora aktywacji fibrynolizy

PAI-1 są niezależnymi predyktorami wydłużonego CLT (górny kwartył CLT, ≥ 109 min). Ponadto PAI-1 determinował w sposób niezależny niską przepuszczalność skrzepu fibrynowego (dolny kwartył K_s , $\leq 6 \times 10^{-9}$ cm²).

Znany jest fakt, że zwiększenie stężenia PAI-1 jest przyczyną hamowania fibrynolizy u chorych na chorobę wieńcową. Z przeprowadzonego badania wynika, że u również u pacjentów z AF prozakrzepowe właściwości skrzepu fibrynowego ściśle zależą od poziomu NT-proBNP oraz PAI-1. Dlatego u pacjentów z AF antygen aktywowanego trombiną inhibitora fibrynolizy może być rozważony jako nowy marker wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego,

Troponina I w organizmie człowieka blokuje interakcję aktyny z miozyną poprzez wiązanie się z aktyną. Jej podwyższone stężenie w surowicy krwi wskazuje na uszkodzenie kardiomiocytów, jednak nie wyjaśnia mechanizmów leżących u podłoża tego procesu. Wzrost jej stężenia występuje po uszkodzeniu tkanek mięśnia serca. Ze względu na wysoką czułość i swoistość troponiny I jest ona preferowanym i rekomendowanym biomarkerem do rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Na pytanie czy oznaczanie poziomu tej troponiny może być przydatne przy ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego w grupie chorych z AF odpowiada druga praca ocenianego cyklu publikacji: „**Association of cardiac troponin I with prothrombotic alterations in atrial fibrillation**”. (*Kardiologia Polska*. 2018; 76(7): 1106-1109). Habilitant badał w niej związki występujące pomiędzy czterema grupami markerów takich jak: poziom sercowej troponiny I oznaczonej testem o wysokiej czułości (cTnI-hs), cystatyną C, czynnikiem von Willebranda (vWF), NT-proBNP a profilem generacji trombiny (TG) i ryzykiem zakrzepowo-zatorowym ocenionym za pomocą skali CHA₂DS₂-VASc w tej grupie chorych. W pracy przebadano 65 pacjentów z AF bez zawału mięśnia sercowego lub żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej stwierdzanych w ciągu ostatnich trzech miesięcy, z klirensiem kreatyniny ≥ 15 ml / min i bez marskości wątroby, nowotworu lub ostrej infekcji. Na 12 godzin przed pobraniem krwi do badania przerwano podawanie antagonistów witaminy K i heparyny drobnocząsteczkowej. Dane dotyczące fibrynogenu, czasu opóźnienia i endogennego potencjału trombiny (ETP) były dostępne odpowiednio dla 63, 63 i 60 pacjentów.

W wyniku badania potwierdzono, że wystąpienie szczytowego stężenia (piku) trombiny i wysokiego poziomu cTnI-hs u pacjentów z AF, ale nie endogennego potencjału trombiny jest związane z procesami niedokrwienia, przeciążenia lub uszkodzenia mięśnia

sercowego w tej arytmii. Czas osiągnięcia szczytowego poziomu trombiny i czynnika vWF koreluje z poziomem troponiny cTnI-hs ale nie z NT-proBNP lub cystatyną C.

Otrzymane wyniki dowodzą, że podwyższony poziom cTnI-hs jest ściśle związany z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym określonym według skali CHA2DS2-VASc. Maksymalne stężenie trombiny nie było związane ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) i wiekiem.

Celem trzeciej pracy **Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation.**(*Clin Res Cardiol.* 2020; 109(4): 426-434.) była ocena czy i w jaki sposób czynnik różnicowania wzrostu-15, jest związany ze stanem prozakrzepowym, a także porównanie otrzymanych zależności do obserwowanych w publikacjach 1 i 2 związków z NT-proBNP oraz cTnI-hs u pacjentów z AF. W prawidłowych warunkach mięsień sercowy nie produkuje czynnika różnicowania wzrostu 15 (*growth differentiation factor 15*, GDF-15) nazywanego również cytokiną hamującą makrofagi-1 - peptydu, którego ekspresja, a następnie sekrecja przez kardiomiocyty nasila się znacznie wskutek uszkodzenia, niedokrwienia lub stymulacji przez prozapalne cytokiny i wolne rodniki tlenowe. W warunkach ostrego niedokrwienia endogenne GDF-15 wykazuje właściwości kardioprotekcyjne, ograniczając rozległość uszkodzenia miokardium.

W wyniku tego badania wykazano, że pacjenci z AF oraz wysokim poziomem GDF-15, definiowanym jako poziom GDF-15 powyżej lub równy medianie GDF-15, mieli istotnie wyższy poziom endogennej potencjału trombiny (ETP) oraz istotnie dłuższy czas trwania lizy skrzepu fibrynowego (CLT). Stwierdzono również, po uwzględnieniu dodatkowo innych zmiennych, że NT-proBNP był niezależnym predyktorem ETP. Zarówno NT-proBNP jak również GDF-15 w sposób niezależny determinują CLT. Czynniki te mają istotny wpływ na fibrylizację. Fibrylizacja w układzie hemostazy stanowi naturalną przeciwwagę dla procesu krzepnięcia krwi. Układ fibrynolityczny kontroluje ilość trombiny tworzonej z fibrynogenu w wyniku aktywacji krzepnięcia, usuwa niepotrzebne skrzepliny i zapewnia utrzymanie płynności krwi, dlatego ważną konkluzją tego badania było stwierdzenie, że podwyższony poziom GDF-15 i NTproBNP może niezależnie przewidywać niski poziom potencjału fibrynolitycznego w osoczu u chorych z AF bez leczenia przeciwzakrzepowego.

W czwartej pracy analizowanego cyklu **„Chronic kidney disease and its impact on a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation.”** (*J Clin Med.* 2020; 9(8): 2476.) badano

502 pacjentów z AF (mediana wieku - 66 lat, mediana wyniku w skali CHA₂DS₂-VASc - 3), bez aktywnego leczenia przeciwkrzepliowego, którzy byli rekrutowani do badania zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak również szpitalnych. Oceniano związki pomiędzy czterema kategoriami funkcji nerek (eGFR: ≥ 90 ml/min/1,73m², 60-89 ml/min/1,73m², 30-59 ml/min/1,73m² oraz 15-29 ml/min/1,73m²), a uznanymi czynnikami ryzyka zakrzepowozatorowego, Szczególnie interesujące wyniki w aspekcie zwiększonej generacja trombiny oraz niekorzystnych właściwości skrzepu fibrynowego uzyskano wśród pacjentów z AF oraz 3. lub 4. stadium przewlekłej choroby nerek (CKD).

Pacjenci z AF oraz stadium 4. CKD charakteryzowali się nasilonym stanem prozakrzepowym, wyrażonym zwiększoną generacją trombiny oraz hipofibrylizacją, niezależnie od klinicznych czynników ryzyka udaru mózgu. Nie stwierdzono podobnych zależności u pacjentów w stadium 3. CKD.

Należy podkreślić, że wykazanie tych zależności jest oryginalnym, istotnym wkładem w rozwój dyscypliny. Należy rozważyć uwzględnienie stadium 4 CKD jako potencjalnego czynnika ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych u pacjentów z AF.

W ostatniej, wysoko punktowanej publikacji ocenianego „Osiągnięcia naukowego” dr n. med. Pawła Matusika: **Biomarkers and Cardiovascular Risk Stratification**. (*Eur Heart J* 2019; 40 (19): 1483-1485) Autor tematycznie uzupełnił prezentowany cykl prac oryginalnych oraz omówił zastosowanie skal uwzględniających zmienne kliniczne i biomarkery w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z AF. Podkreślił przydatność oceny wieku, poziomu biomarkerów (NT-proBNP, cTnI-hs i GDF-15) oraz zmiennych klinicznych (przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności) w predykcji udaru mózgu oraz zatorowości systemowej u pacjentów z AF. Autor analizował potencjalne mechanizmy wiążące biomarkery krwi obwodowej oraz ryzyko zakrzepowozatorowe, wyrażone skalą CHA₂DS₂-VASc. W wyniku tych analiz wykazał, że skala ryzyka udaru mózgu ABC okazała się lepszym predyktorem zdarzeń zakrzepowozatorowych niż skala CHA₂DS₂-VASc u pacjentów z AF.

Znanych jest wiele czynników ryzyka zakrzepowozatorowego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Pojedyncze analizy wpływu każdego z nich na rokowanie są szeroko opisywane w piśmiennictwie medycznym. Aby jednak ocenić wpływ jednoczesnego oddziaływania wielu różnych, współlistniejących ze sobą czynników trzeba posiłkować się zagregowanymi wskaźnikami. Należą do nich wieloczynnikowe algorytmy

oparte na różnych modelach diagnostycznych, powszechnie znane jako skale oceny ryzyka np. skala CHA2DS2-VASc itp. Głównym osiągnięciem Habilitanta jest zastosowanie takiego podejścia do oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków.

W podsumowaniu, jak podkreśla Habilitant w swoim autoreferacie: „Przedstawione zależności skłaniają do stosowania skal oceny ryzyka opartych o zmienne kliniczne i biomarkery, zwłaszcza w przypadku pacjentów z AF i granicznymi wskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego, ukazują potencjalne szlaki patofizjologiczne odpowiadające za ich znaczenie kliniczne oraz zachęcają do ich dalszego rozwoju w ramach medycyny spersonalizowanej”.

Na podstawie analizowanych publikacji stwierdzam, że główny cel ocenianego „Osiągnięcia naukowego” został zrealizowany. Habilitant skutecznie poszukiwał i odkrył lub potwierdził przydatność, znanych z innych badań, łatwo mierzalnych czynników ryzyka oraz znanej skali CHA2DS2-VASc przydatnych w ocenie zagrożenia wystąpienia zakrzepów i zatorów u pacjentów z migotaniem przedsionków. Migotanie przedsionków istotnie częściej niekorzystnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zatorowości systemowej, ŻChZZ itp. Chorzy z migotaniem przedsionków mają często liczne dodatkowe obciążenia, ale nawet po uwzględnieniu chorób współistniejących nadal mają oni wyższe ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Całkowite ryzyko powstania zakrzepu lub zatoru, w zależności od wieku chorych może wynosić od kilku do kilkunastu procent. Nie znamy dokładnej przyczyny związku migotania przedsionków z zakrzepicą. Częściowo może to wynikać z wtórnego charakteru tego związku. Dlatego uważam, że zarówno sam temat jak i osiągnięte rezultaty są oryginalne. Wszystkie badania przeprowadzone były na grupach chorych, leczonych i obserwowanych w podobnych warunkach i czasie. Uzyskane wyniki są przekonujące, bardzo dobrze udokumentowane oraz profesjonalnie i starannie opracowane statystycznie, co istotnie wpływa na ich wiarygodność. Należy też podkreślić, że wszystkie prace wchodzące w skład „Osiągnięcia naukowego” dr n. med. Pawła Tomasza Matusika opublikowane zostały w renomowanych czasopismach medycznych i w trakcie dopuszczenia ich do druku poddane były indywidualnej szczegółowej recenzji,

Na szczególną uwagę ocenianego „Osiągnięcia naukowego” zasługuje badanie dotyczące wpływu wydolności nerek na zagrożenie zakrzepowo-zatorowe mózgu u pacjentów z AF. Pacjenci z AF oraz stadium 4. CKD charakteryzowali się nasilonym stanem prozakrzepowym, wyrażonym zwiększoną generacją trombiny oraz hipofibrinolizą, niezależnie od klinicznych czynników ryzyka udaru mózgu. Odkrycie to może stanowić

istotną przesłankę do uwzględnienia stadium 4. CKD jako potencjalnego czynnika ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF.

Najważniejszym aspektem „osiągnięcia” jest oryginalność i innowacyjność prezentowanej tematyki, publikacja wyników badań w uznanych naukowych czasopismach medycznych, a także możliwości praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników zarówno dla lepszej oceny ryzyka jak i wyodrębnienia chorych szczególnie zagrożonych i wymagających bardziej intensywnego leczenia. Coraz więcej dowodów sugeruje, że podejście oparte na biomarkerach jest przydatne w stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego pacjentów z AF, a dalsze badania oceniające zastosowanie biomarkerów w opiece spersonalizowanej może przynieść bardziej racjonalne wykorzystanie leków w przyszłości.

Pozytywnie oceniam prezentowane „Osiągnięcie naukowe” dr n. med. Pawła Tomasza Matusika. W mojej opinii recenzowane stanowi ono znaczący wkład w rozwój kardiologii i zgodnie z art. 219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.) spełnia kryteria do uznania go jako podstawy postępowania habilitacyjnego.

3. Ocena aktywności naukowej dr n. med. Pawła Tomasza Matusika

Dr n. med. Paweł Tomasz Matusik posiada niekwestionowany duży dorobek naukowy. Jest autorem lub współautorem wielu, blisko związanych i rozszerzających tematykę jego głównych zainteresowań, oryginalnych, kazuistycznych i poglądowych publikacji naukowych, a także rozdziałów w monografiach. Jego dorobek naukowy, poza opracowaniami wchodzącymi w skład „osiągnięcia naukowego”, obejmuje łącznie **27** publikacji oryginalnych, z których **19** opublikowanych zostało w czasopismach będących na liście filadelfijskiej, **10** opisów przypadków (cases), **14** prac poglądowych prac oraz **2** rozdziałów w monografiach. Łączna punktacja za te prace wynosi **1744 pkt. MNiSW, IF = 127,595**.

Liczba cytowań (dot. wszystkich publikacji) **438**, indeks Hirscha **9**. Poza opracowaniami wchodzącymi w skład „osiągnięcia naukowego”, w okresie po doktoracie Habilitant jako autor lub współautor uzyskał za opublikowane prace łącznie **1470 punktów MNiSW i IF = 104,799 pkt**.

Obok ocenianego cyklu publikacji stanowiących „Osiągnięcie naukowe” w dorobku doktora P.T Matusika znajdują się inne ciekawe i inspirujące badania związane ze

współczesną kardiologią. Uwagę zwracają jego publikacje związane z badaniami dotyczącymi:

1. **elektrokardiologii** - 12 publikacji dotyczących głównie charakterystyki klinicznej oraz optymalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów przed i po implantacji wszczepialnych elektronicznych stymulatorów serca,
2. **diagnostyki i dysfunkcji śródbrzońki naczyniowej** oraz oceny wpływu układu immunologicznego w patogenezie dysfunkcji naczyniowej, nadciśnienia tętniczego chorób alergicznych stomatopatii. (8 publikacji),
3. **znaczenia zmienności rytmu serca (HRV)** – 3 unikalne opracowania powstałe w ramach współpracy międzynarodowej z USA,
4. **rzadkich chorób układu sercowo-naczyniowego** (10 publikacji).

Pozytywnie oceniam cały dorobek naukowy dr n. med. Pawła Tomasza Matusika. W mojej opinii dotyczy on szerokiego zakresu kardiologii, jest oryginalny i wnosi znaczny wkład w jej rozwój.

4. Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jedna uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

Dr n. med. Paweł T. Matusik odbył 3 naukowe staże zagraniczne: 2 w USA (Washington University School of Medicine), 1 w Wielkiej Brytanii (Division of Cardiovascular Medicine – University of Oxford) oraz 1 staż krajowy z zakresu elektrokardiologii w I Katedrze I Klinice Kardiologii WUM w Warszawie.

Wszystkie staże pozwoliły Habilitantowi nawiązać współpracę naukową, a w czasie prowadzonych tam badań powstało kilka wartościowych publikacji (3 w USA i 1 w WUM).

Należy podkreślić, że dorobek naukowy i aktywność szczególnie widoczna na międzynarodowym forum uznanych czasopism medycznych młodego jeszcze lekarza jakim jest dr n. med. Paweł T. Matusik jest imponujący. Związany jest ściśle z podstawami współczesnej kardiologii oraz stanowi istotny wkład w lepsze zrozumienie złożonych i nie do końca poznanych mechanizmów leżących u podstaw chorób układu krążenia.

Podsumowując cały oryginalny dorobek naukowy, znaczącą aktywność naukową oraz doświadczenie związane ze współpracą z ośrodkami naukowymi w USA i w Polsce, uważam, że dr n. med. Paweł T Matusik spełnia warunki do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

4. Wnioski końcowe

Pozytywnie oceniam całokształt dorobku naukowego oraz szeroko rozumianej aktywności naukowej dr n. med. Pawła Tomasza Matusika, w tym po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, jego szerokie zaangażowanie w rozwój współczesnej kardiologii, a przede wszystkim w badania nad poszukiwaniem nowych biomarkerów ryzyka zakrzepowozatorowego, stwierdzam, że **dr n. med. Paweł Tomasz Matusik spełnia kryteria określone w art. 219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.)** w prowadzonym w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauki medycze i nauki o zdrowiu w dyscyplinie nauki medycze.

W związku z pozytywną opinią - przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki medycze Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, wniosek o dopuszczenie dr n. med. Pawła Tomasza Matusika do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Prof. dr hab. n. med. Marianna Janion