



**Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
UCK WUM Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk**

Warszawa, 21-02-2024

**Ocena osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz aktywności
dydaktyczno-organizacyjnej dr n. med. Bernadety Marii Chyrchel
w postępowaniu habilitacyjnym prowadzonym przez
Radę Dyscypliny Nauki medyczne
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie**

I. Życiorys naukowy i zawodowy Habilitantki.

Dr n. med. Bernadeta Maria Chyrchel ukończyła studia medyczne w 2005 roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (UJ CM) w Krakowie. Od 2006 roku do chwili obecnej zatrudniona jest II Klinice Kardiologii Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego w Krakowie, kierowanej aktualnie przez prof. dr hab. med. Andrzeja Surdackiego. W Klinice Habilitantka była początkowo zatrudniona na etacie szpitalnym asystenta, a od 2014 roku jest również zatrudniona na stanowisku adiunkta na etacie badawczo-dydaktycznym.

Posiadane stopnie naukowe i specjalizacje:

- stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uzyskany w 2012 roku na Wydziale Lekarskim UJ CM, na podstawie rozprawy doktorskiej „Optymalizacja lekarza przeciwniedokrwiennego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST” (obrona z wyróżnieniem), promotor prof. dr hab. med. Jacek Dubiel, recenzenci prof. dr hab. med. Leszek Bryniarski i prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior
- specjalista kardiologii od 2015 roku, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- specjalista radiologii i diagnostyki obrazowej od 2022 roku, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

Rozwój naukowy i zawodowy dr n. med. Bernadety Chyrchel przebiegał harmonijnie, był związany z jednym ośrodkiem o uznanym w skali kraju statucie naukowym i klinicznym. Kandydatka wnioskuje o nadanie stopnia doktora habilitowanego na podstawie swojego osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz aktywności dydaktyczno-organizacyjnej.

II. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiąca podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Podstawą do wnioskowanie o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego jest osiągnięcie naukowe pod postacią cyklu 4 powiązanych tematycznie naukowych publikacji oryginalnych, w których dr n. med. Bernadeta Chyrchel jest pierwszym autorem. Wszystkie prace przedstawionego cyklu opublikowane zostały w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports i jednocześnie w wykazie czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNSiW).

Osiągnięcie naukowe Habilitantki zostało zatytułowane „**Nowe mechanizmy działania antagonistów płytkowego receptora P2Y12 – badania obserwacyjne u chorych leczonych podwójną terapią przeciwplateletową**” i obejmuje następujące publikacje:

1. **Chyrchel B**, Drożdż A, Długosz D, Stępień EŁ, Surdacki A. Platelet Reactivity And Circulating Platelet-Derived Microvesicles Are Differently Affected By P2Y12 Receptor Antagonists. International Journal of Medical Sciences 2019; 16: 264–275.

IF: 2,523; kwartył IF: Q2 (percentyl: 70,0)

2. **Chyrchel B**, Kruszelnicka O, Surdacki A. Endothelial biomarkers and platelet reactivity on ticagrelor versus clopidogrel in patients after acute coronary syndrome with and without concomitant type 2 diabetes: a preliminary observational study.

Cardiovascular Diabetology 2022; 21: 249.

IF: 9,3; kwartył IF: Q1 (percentyl: 93,4)

3. **Chyrchel B**, Kruszelnicka O, Wiczorek-Surdacka E, Surdacki A. Association of ADP-induced whole-blood platelet Aggregation with Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Coronary Artery Disease When Receiving Maintenance Ticagrelor-Based Dual Antiplatelet Therapy.

Journal of Clinical Medicine 2023; 12: 4530.

IF: 3,9; kwartył IF: Q2 (percentyl: 65,6)

4. **Chyrchel B**, Totoń-Żurańska J, Kruszelnicka O, Chyrchel M, Mielecki W, Kołton-Wróż M, Wołkow P, Surdacki A. Association of plasma miR-223 and platelet reactivity in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: A preliminary report.

Platelets 2015; 26: 593–597.

IF: 3,213; kwartyl IF: Q2 (percentyl: 63,57)

Łączna wartość bibliometryczna publikacji przedstawionego cyklu wynosi: **Impact Factor (IF) 18,936, punktacja MNiSW 375.**

Wszystkie wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Habilitantka precyzyjnie określiła swój wkład w powstanie prac, który szacuje na 85-90%. Prezentowany cykl publikacji jest efektem wieloletniej pracy klinicznej z chorymi hospitalizowanymi w macierzystej jednostce, co podkreśla długoterminowe zaangażowanie naukowo-badawcze i konsekwencję w dążeniu do zaplanowanego celu. Wszystkie 4 prace cyklu odnoszą się do podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT, dual antiplatelet therapy) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowym (OZW) i/lub po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej. Na przeprowadzenie wszystkich badań były uzyskane odpowiednie zgody Komisji Bioetycznej UJ.

Publikacja 1: Chyrchel B, Drożdż A, Długosz D, Stępień EŁ, Surdacki A. Platelet Reactivity And Circulating Platelet-Derived Microvesicles Are Differently Affected By P2Y12 Receptor Antagonists. International Journal of Medical Sciences 2019; 16: 264–275. IF: 2,523

Celem tej pracy było poszukiwanie nowych plejotropowych efektów tikagreloru poprzez porównanie chorych otrzymujących DAPT z tikagrelorem z chorymi otrzymującymi blokery receptora P2Y12 z grupy pochodnych tienopirydyny w odniesieniu do liczebności krążących w osoczu mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzenia płytkowego (PMVs, platelet-derived microvesicles). Habilitantka dokładnie przedstawia przesłanki naukowe do podjęcia tych badań, zarówno w publikacji, jak również w autoreferacie. Jak można się dowiedzieć z przedstawionych założeń, PMVs są uwalniane w procesie fragmentacji błony komórkowej płytek krwi i wykazują aktywność prozakrzepową oraz działanie prozapalne i promiażdżycowe. Wiadomo było, że u chorych z OZW liczebność PMVs jest zwiększona i szybko spada po włączeniu DAPT oraz, że wykazano związek liczebności PMVs ze

zwiększoną reaktywnością płytek u chorych z OZW leczonych DAPT z kłopidogrelem, ale nie było klinicznych wyników badań oceniających taką zależność w przypadku stosowania tikagreloru lub prasugrelu.

Publikacja prezentuje badania, które objęto 38 mężczyzn w średnim wieku 63 ± 10 lat, hospitalizowanych w powodu OZW i leczonych od dnia przyjęcia DAPT z kłopidogrelem ($n=16$), tikagrelem ($n=12$) lub prasugrelem ($n=10$), bez istotnych chorób współistniejących z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego i dobrze kontrolowanej cukrzycy.

Odpowiedź agregacyjną płytek na ADP oceniono *ex vivo* za pomocą agregometrii impedancyjnej a liczebność PMVs zbadano metodą cytometrii przepływowej (to drugie badanie wykonano w Zakładzie Fizyki Medycznej Instytutu Fizyki UJ) – próbki krwi do analizy zostały pobrane w ostatnim dniu hospitalizacji.

Autorzy badania uzyskali następujące wyniki:

- w porównaniu z chorymi leczonymi DAPT z kłopidogrelem stopień zahamowania reaktywności płytek był znamienne obniżony w podobnym stopniu u pacjentów otrzymujących DAPT z tikagrelem ($p < 0.01$) lub prasugrelem ($p < 0.01$).
- u chorych leczonych DAPT z tikagrelem lub prasugrelem zaobserwowano ok. 3-4-krotnie niższą liczebność krążących w osoczu $CD42+/CD62P+-PMVs$ (pochodzących z aktywowanych płytek) w porównaniu do pacjentów otrzymujących DAPT z kłopidogrelem (dla tikagreloru $p=0.001$; dla prasugrelu $p < 0.05$).
- u chorych leczonych DAPT z kłopidogrelem lub prasugrelem stwierdzono znamienne dodatnią zależność między reaktywnością płytek a liczebnością $CD42+/CD62P+-PMVs$ (dla kłopidogrelu $r=0.60$, $p < 0.01$; dla prasugrelu $r=0.65$, $p < 0.01$), nie stwierdzono takiej zależności jej u pacjentów otrzymujących DAPT z tikagrelem ($r=0.1$, $p=0.8$).
- liczebność $CD42+-PMVs$ była ok. 6-krotnie obniżona u chorych leczonych DAPT z tikagrelem w porównaniu do DAPT z kłopidogrelem ($p < 0.001$). Nie obserwowano natomiast znamiennych różnic w liczebności tych cząstek między pacjentami leczonymi DAPT z prasugrelem i kłopidogrelem ($p=0.3$).

Wyniki uzyskane przez Habilitantkę miały charakter pionierski. W swojej publikacji i autoreferacie dokładnie omawia interpretację i proponowane mechanizmy uzyskanych wyników oraz omawia możliwe implikacje kliniczne w odniesieniu do własnej wiedzy uzyskanej z głębokiej analizy literatury zajmującej się tą tematyką. W toku tego badania wykazano potencjalnie nowy efekt plejotropowy tikagreloru, polegający na hamowaniu tworzenia PMVs w sposób częściowo niezależny od antyagregacyjnego działania leku oznaczanego w warunkach *ex vivo*, co może być jednym z elementów poprawy rokowania u

chorych po OZW leczonych DAPT z tikagrelorem. Habilitantka podkreśla właściwie i zgodnie z rzetelnością naukowca, że weryfikacja tej hipotezy wymaga badań prospektywnych z udziałem znacznie liczniejszej grupy pacjentów.

Publikacja 2: Chyrchel B, Kruszelnicka O, Surdacki A. Endothelial biomarkers and platelet reactivity on ticagrelor versus clopidogrel in patients after acute coronary syndrome with and without concomitant type 2 diabetes: a preliminary observational study.

Cardiovascular Diabetology 2022; 21: 249. IF: 9,3

Celem tej pracy było poszukiwanie nowych plejotropowych efektów tikagreloru poprzez porównanie chorych leczonych DAPT z tikagrelorem z chorymi otrzymującymi blokery receptora P2Y₁₂ z grupy pochodnych tienopirydyny w odniesieniu do stężenia krążących markerów biochemicznych dysfunkcji/aktywacji śródbłonna naczyniowego w zależności od współistnienia cukrzycy.

Podobnie jak w poprzedniej pracy Habilitantka dokładnie przedstawia przesłanki naukowe do podjęcia tych badań, zarówno w publikacji, jak również w autoreferacie. Jak można się dowiedzieć z przedstawionych założeń, wcześniejsze badania, w których porównywano wpływ tikagreloru i kłopidogrelu na parametry czynności śródbłonna naczyniowego, przyniosły niejednoznaczne wyniki oraz, że efekt tikagreloru może być odmienny u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy, zarówno w odniesieniu do funkcji śródbłonna, jak i rokowania u chorych po ostrych zespołach wieńcowych.

Do prezentowanego badania włączono 126 chorych w średnim wieku 65±10 lat, którzy byli 1–3 miesiące po przebyciu OZW i którzy byli leczeni DAPT z tikagrelorem (n=62, w tym 30 osób z cukrzycą typu 2) lub kłopidogrelem (n=64, w tym 31 osób z cukrzycą typu 2). W trakcie projektowania i realizacji tego projektu naukowego prawidłowo dołożono starań, aby uzyskać podobną liczebność (n=30–33) dla 4 analizowanych podgrup oraz ich porównywalność pod względem wieku i płci. Zakres przeprowadzonych badań obejmował ocenę odpowiedzi agregacyjnej płytek krwi na ADP za pomocą agregometrii impedancyjnej oraz pomiar stężeń biochemicznych markerów dysfunkcji/aktywacji śródbłonna takich jak: rozpuszczalna forma cząstki adhezyjnej sVCAM-1, selektynę E, chemokinę MCP-1, asymetryczną dwumetyloargininę (ADMA), strukturalny izomer ADMA, symetryczną dwumetyloargininę (SDMA) i rozpuszczalną formę selektyny P. Zgodnie z założeniami i postawioną hipotezą badawczą porównano reaktywność płytek i stężenia wymienionych

wyżej markerów biochemicznych u chorych leczonych DAPT z tikagrelorą lub kłopidogrelą w zależności od współistnienia cukrzycy typu 2.

Autorzy badania uzyskali następujące wyniki:

- odpowiedź agregacyjna płytek krwi na ADP oraz poziom rozpuszczalnej formy selektyny P w osoczu były znamienne obniżone u chorych leczonych DAPT z tikagrelorą w stosunku do chorych leczonych DAPT z kłopidogrelą niezależnie od współistnienia cukrzycy typu 2. Stopień tego obniżenia był podobny u chorych z cukrzycą (reaktywność płytek $p < 0.001$; selektyna P $p < 0.01$) i bez cukrzycy (reaktywność płytek $p < 0.001$; selektyna P, $p < 0.01$).
- wykazano istotnie niższe stężenie sVCAM-1 w osoczu krwi u chorych po OZW z towarzyszącą cukrzycą typu 2 leczonych DAPT z tikagrelorą względem DAPT z kłopidogrelą ($p < 0.01$), podczas gdy u pacjentów bez cukrzycy poziom sVCAM-1 był podobny niezależnie od stosowania tikagreloru czy kłopidogrelu ($p > 0.7$).
- stężenia pozostałych biomarkerów dysfunkcji/aktywacji śródbłonna, czyli ADMA, MCP-1 i selektyny E nie wykazywały znamienych różnic u chorych otrzymujących tikagrelor i kłopidogrel.
- nie stwierdzono istotnych zależności między reaktywnością płytek a stężeniem biomarkerów dysfunkcji śródbłonna zarówno u chorych z cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy ($p > 0.3$).

Wyniki uzyskane przez Habilitantkę i przedstawione w publikacji 2 również miały charakter nowatorski w literaturze światowej. W swojej publikacji i autoreferacie bardzo szczegółowo omawia interpretację i proponowane mechanizmy uzyskanych wyników oraz omawia możliwe implikacje kliniczne, widać doskonały i wnikliwy warsztat naukowy Habilitantki. Uzyskane wyniki sugerują lepszą czynność śródbłonna naczyniowego u stabilnych chorych po przebyciu OZW ze współistniejącą cukrzycą typu 2 otrzymujących DAPT z tikagrelorą, w porównaniu do DAPT z kłopidogrelą. Wyniki autorów pracy mogą być jednym z elementów przekładających się na codzienną praktykę kardiologiczną, ponieważ są kolejnym głosem w literaturze wskazującym na potencjalnie bardziej korzystne efekty terapeutyczne u chorych po OZW ze współistniejącą cukrzycą leczonych DAPT z tikagrelorą.

Zwraca uwagę umiejętność logicznego powiązania uzyskanych wyników własnych i innych badaczy z zakresu nauk podstawowych ze znanymi wynikami dużych badań klinicznych z randomizacją dotyczących pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Przywołanie i zwięzłe podkreślenie najważniejszych wniosków z takich badań jak ISAR-REACT 5, PEGASUS-TIMI 54, THEMIS-PCI czy GLOBAL LEADERS wskazuje, że Habilitantka

umiejętnie łączy podejście naukowca i kardiologa praktyka w odniesieniu do badanych przez siebie pacjentów.

Publikacja 3. Chyrchel B, Kruszelnicka O, Wieczorek-Surdacka E, Surdacki A. Association of ADP-induced whole-blood platelet Aggregation with Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Coronary Artery Disease When Receiving Maintenance Ticagrelor-Based Dual Antiplatelet Therapy.

Journal of Clinical Medicine 2023; 12: 4530. IF: 3,9

Celem kolejnych badań Habilitantki, których efektem jest trzecia praca w cyklu było poszukiwanie parametrów klinicznych i biochemicznych powiązanych z reaktywnością płytek krwi ex vivo oraz stopniem aktywacji płytek in vivo u pacjentów leczonych DAPT z tikagrelorem oraz DAPT z kłopidogrelem, co może się przełożyć na niezwykle ważną w tej grupie chorych indywidualizację terapii. Przesłanki i założenia podjęcia tego tematu badań trafnie i z uwzględnieniem rzetelności naukowej dr n. med. Bernadeta Chyrchel przedstawia w publikacji i autoreferacie.

Wyniki przedstawione w tej publikacji obejmują podgrupę 62 chorych w średnim wieku 64 ± 10 lat leczonych DAPT z tikagrelorem, wyodrębnionych spośród 126 pacjentów opisanych w Pracy Nr 2 opublikowanej przez Habilitantkę w 2022 roku w Cardiovascular Diabetology. Zakres badań obejmował ocenę odpowiedzi agregacyjnej płytek na ADP oraz pomiar stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P w określonych dokładnie w metodyce pracy grupach.

Autorzy badania uzyskali następujące wyniki:

- odpowiedź agregacyjna płytek na ADP pozostawała poniżej przedziału przyjmowanego jako optymalny dla agregometrii impedancyjnej u większości chorych leczonych DAPT z tikagrelorem, zwłaszcza gdy stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-c) było poniżej mediany tj. < 1.9 mmol/L ($p=0.025$), natomiast stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P było podobne niezależnie od poziomu LDL-c ($p>0.4$)
- reaktywność pytek korelowała znamienne ze stężeniem LDL-c ($r=0.34$, $p=0.008$)
- pacjenci z poziomem LDL-c powyżej i poniżej mediany nie wykazywali znamiennych różnic w zakresie parametrów klinicznych i biochemicznych, a także w rodzaju stosowanej farmakoterapii.
- u chorych leczonych DAPT z kłopidogrelem nie stwierdzono istotnej zależności między stężeniem LDL-c a reaktywnością płytek, ani poziomem selektyny P.

Podobnie jak wcześniej również w tej publikacji, jak również w autoreferacie Habilitantka bardzo wnikliwie interpretuje uzyskane wyniki w odniesieniu do literatury światowej. Wśród potencjalnych przyczyn wyższej reaktywności płytek krwi w warunkach *ex vivo* przy podwyższonym stężeniu LDL-c wymienia: stymulację reaktywności płytek przez wiązanie się zmodyfikowanych (tzw. „utlenowanych”) postaci cząstek LDL z płytkowym receptorem CD36, upośledzenie generacji tlenku azotu, stres oksydacyjny towarzyszący hipercholesterolemii. Ponadto szczegółowo analizuje hipotetyczne mechanizmy braku zależności między stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny P a poziomem LDL-c. Kluczowa jest też dogłębna dyskusja o potencjalnych implikacjach klinicznych między profilem lipidowym a reaktywnością płytek u chorych leczonych DAPT z tikagrelorem.

W podsumowaniu dr n. med. Bernadeta Chyrchel podkreśla, że uzyskane wyniki wskazują na wyższy stopień zahamowania czynności płytek krwi w warunkach *ex vivo* przy niższym stężeniu LDL-c u chorych leczonych DAPT z tikagrelorem. Każdy klinicysta doskonale rozumie jak ważne może to być spostrzeżenie dla optymalizacji leczenia pacjentów wymagających DAPT, jednak co podkreślają autorzy stwierdzona zależność wymaga jeszcze weryfikacji w dużych badaniach prospektywnych ukierunkowanych na dokładne zbadanie tego zagadnienia.

Publikacja 4. Chyrchel B, Totoń-Żurańska J, Kruszelnicka O, Chyrchel M, Mielecki W, Kołton-Wróż M, Wołkow P, Surdacki A. Association of plasma miR-223 and platelet reactivity in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: A preliminary report. Platelets 2015; 26: 593–597. IF: 3,213

Ostatnia publikacja w cyklu, która ukazała się najwcześniej dotyczy również głównego nurtu badawczego Habilitantki i przedstawiała badania dotyczące charakteru zależności między reaktywnością płytek a stężeniem w osoczu krwi mikroRNA-223 u chorych leczonych DAPT z antagonistami receptora P2Y12 (tikagrelor/prasugrel vs. kłopidogrel). O wyjątkowej wartości naukowej tej publikacji świadczy wyróżnienie jej Nagrodą w Drugiej Edycji Konkursu Dziekana Wydziału Lekarskiego UJ CM na Najlepszą Oryginalną Pracę Naukową z zakresu nauk przedklinicznych i klinicznych opublikowaną przez Pracowników Wydziału w 2015 roku. Ponadto publikacja ta jest szeroko cytowana w piśmiennictwie światowym.

Przesłanki, które skłoniły Habilitantkę do podjęcia się tego zagadnienia, oprócz niewątpliwej potencjalnej wartości poznawczej i klinicznej, był fakt, że ówczesne wyniki badań oceniających zależność między stężeniem miR-223 w osoczu a reaktywnością płytek krwi

były niejednoznaczne. Świadczy to o bieżącym śledzeniu literatury światowej przez Habilitantkę i podejmowaniu wyzwań, które mogą mieć znaczenie w określeniu ostatecznych, ważnych naukowo ustaleń. Opublikowana praca miała w swoim czasie niewątpliwie pionierski charakter, tym samym przesłanki i cel pracy nie budzą żadnych wątpliwości.

Jak opisuje w publikacji i autoreferacie dr n. med. Bernadeta Chyrchel mikroRNA-223 (miR-223) to jedna z postaci niekodującego jednoniciowego RNA, która występuje głównie w płytkach krwi, hamuje ekspresję receptora P2Y₁₂ oraz jest uwalniana przy ich aktywacji.

W publikacji nr 4 prezentowane są wyniki badań, które dotyczyło 21 mężczyzn w średnim wieku 63±9 lat i hospitalizowanych z powodu OZW, którzy byli leczeni od dnia przyjęcia DAPT z kłopidogrelem (n=11) albo tikagrelorom/prasugrelem (n=10). Pomiaru zaplanowanych parametrów dokonano w ostatnim dniu hospitalizacji, tj. zmierzono odpowiedź agregacyjną płytek na ADP ex vivo za pomocą agregometrii impedancyjnej oraz dokonano oznaczenia stężenia miR-223 za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (to ostatnie badanie wykonano we współpracy z Ośrodkiem Genomiki Medycznej OMICRON Wydziału Lekarskiego UJ CM).

Autorzy badania uzyskali następujące wyniki:

- w porównaniu z chorymi leczonymi DAPT z kłopidogrelem stopień zahamowania odpowiedzi agregacyjnej płytek na ADP był znamienne obniżony u pacjentów otrzymujących DAPT z tikagrelorom lub prasugrelem (p<0.01).

- czynnikiem warunkującym stężenie miR-223 okazał się wyłącznie stopień zahamowania reaktywności płytek a nie rodzaj stosowanego antagonisty receptora P2Y₁₂. Stężenie miR-223 nie wykazywało istotnych statystycznie różnic między chorymi leczonymi DAPT z tikagrelorom lub prasugrelem względem DAPT z kłopidogrelem (p>0.4).

Praca ma przede wszystkim charakter poznawczy z zakresu kardiologicznych nauk podstawowych. Uzyskane przez Habilitantkę wyniki są istotnym głosem we wciąż toczącej się w zakresie tego tematu dyskusji i przemawiają przeciwko koncepcji obniżania poziomu miR-223 w osoczu jako wykładnika skuteczności leczenia przeciwplatekowego. Dr n. med. Bernadeta Chyrchel szczegółowo podejmuje w dyskusji publikacji wszelkie wątki dotyczące tego zagadnienia, a w autoreferacie nawiązuje również do najnowszych osiągnięć wiedzy, co wskazuje na jej bieżące śledzenie literatury naukowej z zakresu jej głównych zainteresowań. To niezwykle ważna cecha dobrego, rzetelnego naukowca.

Podsumowanie oceny osiągnięcia naukowego Habilitantki

W autoreferacie dr n. med. Bernadeta Chyrchel rzeczowo przedstawia przesłanki naukowe i kliniczne zaangażowania się w tematykę swoich badań naukowych. Podjęcie określonych badań zostało poprzedzone dogłębną analizą dostępnego piśmiennictwa polskiego i zagranicznego w zakresie planowanych aktywności. To skutkuje, że uzyskane wyniki nie są powieleniem znanych wcześniej faktów, ale stanowią oryginalny wkład naukowy Habilitantki.

Wszystkie 4 parce cyklu odnoszą się do pacjentów z OZW i/lub po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej w trakcie podwójnej terapii przeciwplatekowej. Podejmowane przez Habilitantkę badania z zakresu kardiologii eksperymentalnej i nauk podstawowych są różne, ale wszystkie je łączy analiza różnych aspektów DAPT w OZW, w tym ocena wpływu na badane parametry rutynowo stosowanych leków w tej grupie chorych tj. tikagreloru, prasugrelu i kłopidogrelu. Podjęcie badań o powyższej tematyce jest nie tylko trafne w aspekcie naukowo-poznawczym, ale może mieć potencjalnie istotne znaczenie w aspekcie klinicznym. Wiadomo, że różne postaci choroby wieńcowej stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Wiadomo również, że wiedza jak optymalnie leczyć takich pacjentów stale ewoluje, czego najdobitniejszym dowodem są regularnie zmieniające się wytyczne międzynarodowych kardiologicznych towarzystw naukowych w aspekcie stosowania DAPT po ostrych zespołach wieńcowych, co dotyczy zarówno czasu trwania takiej terapii, jak również wyboru określonych preparatów w konkretnych grupach chorych. Ostatnia taka zmiana zaszła w sierpniu 2023 roku, gdy nowe wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z OZW ogłosiło Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne. Habilitantka pisze w swoim autoreferacie „W ostatnich latach coraz mocniej podkreśla się konieczność indywidualizacji intensywności i czasu stosowania DAPT celem minimalizacji całkowitego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem zarówno ryzyka zdarzeń niedokrwiennej jak i krwotocznych. W związku z powyższym istotne znaczenie praktyczne ma poszukiwanie parametrów klinicznych i biochemicznych powiązanych ze stopniem zahamowania czynności płytek w celu optymalizacji intensywności DAPT u chorych po OZW leczonych silnymi antagonistami receptorów P2Y12.” Całkowicie zgadzam się z tym stwierdzeniem, które w sposób bezsprzeczny uzasadnia trafny wybór przez Habilitantkę przeprowadzonych przez nią badań.

III. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

Pozostały dorobek naukowy dr n. med. Bernadety Chyrchel jest również bardzo wartościowy i obejmuje kilka grup tematycznych, z których przede wszystkim należy wymienić poszukiwanie czynników wpływających na czynność skurczową lewej komory i jej odpowiedź przerostową na obciążenie u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Efektem tych badań jest 5 publikacji, z których w 2 pracach Habilitantka jest pierwszym autorem. Godnym podkreślenia jest fakt, że publikacje te powstały przy udziale studentów z koła naukowego przy II Klinice Kardiologii UJ CM, którego to koła Habilitantka była wiodącym opiekunem. Ponadto zwraca uwagę wysoka jakość naukowa tych publikacji, ponieważ wszystkie zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o dużej wartości Impact Factor. Kolejny obszar zainteresowań naukowych dotyczy kardiologii, czego efektem były 2 publikacje oryginalne z tego zakresu.

Ponadto Habilitantka była współautorem 6 prezentacji plakatowych na krajowych i międzynarodowych kongresach i konferencjach, w tym na Kongresach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America, Annual Meeting of RNA Society oraz Konferencji Naukowej Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Dr n. med. Bernadeta Chyrchel była recenzentką licznych prac naukowych z czasopism międzynarodowych, w tym takich jak: International Journal of Molecular Science, Journal of Clinical Medicine, Journal of Personalized Medicine, Pharmaceuticals, Diagnostics, Life, Biomedicines i inne.

Habilitantka współuczestniczyła również w 4 badaniach statutowych UJ CM realizowanych w macierzystej II Klinice Kardiologii. Funkcję kierownika pełniła w 2 badaniach pt. „Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego a reaktywność płytek krwi w chorobie wieńcowej i niewydolności serca” oraz „Zależność między odpowiedzią agregacyjną płytek krwi a poziomem w osoczu wybranych postaci mikro-RNA u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca otrzymujących podwójną terapię przeciwplatekową”. W kolejnych 2 badaniach pełniła funkcję współwykonawcy.

IV. Ocena analizy bibliometrycznej i podsumowanie dorobku naukowego

Dorobek naukowy Habilitantki (jako głównego autora i współautora) na dzień wykonania dołączonej do wniosku Analizy bibliometrycznej publikacji z dnia 14.07.2023 przygotowanej

przez Bibliotekę Medyczną UJ CM wg wytycznych Rady Dyscypliny Nauki Medyczne UJ w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego na podstawie Bibliografii UJ CM oraz Web of Science Core Collection i Journal Citation Reports obejmuje:

- 17 pełnotekstowych prac oryginalnych (wszystkie po doktoracie), z czego 5 prac jako główny autor
- 6 opisów przypadków (wszystkie po doktoracie), z czego 1 opis jako główny autor
- 7 prac poglądowych (w tym 6 po doktoracie), z czego 4 prace jako główny autor.

Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji: 115,935 (100,16 po doktoracie)

Sumaryczna punktacja MNiSW/MNiE wszystkich publikacji: 2916 (2814 po doktoracie)

Liczba cytowań: 245 (226 bez autocytowań) według bazy Web of Science

Index Hirscha: 9 (według bazy Web of Science)

Jednocześnie wg „Wykazu publikacji” powyższej Analizy bibliometrycznej dr n. med. Bernadeta Chyrchel jest pierwszym autorem lub współautorem 8 publikacji przed nadaniem stopnia doktora oraz 43 publikacji po nadaniu stopnia doktora. Uwzględniając dodatkowo prace z osiągnięcia naukowego Habilitantka jest autorem lub współautorem 55 różnych publikacji (prac oryginalnych, prac poglądowych, prac kazuistycznych, listów do redakcji, rozdziałów monografii polskiej).

W podsumowaniu oceny oryginalnego dorobku naukowego w przedstawionej w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora habilitowanego stwierdzam, że dr n. med. Bernadeta Chyrchel posiada w pełni wystarczający dorobek naukowy do uzyskania wnioskowanego stopnia. Przedstawione do oceny prace, zarówno z cyklu, jak również spoza niego świadczą o konsekwentnej wierności swoim głównym obszarom zainteresowań, kreatywności oraz znakomitym przygotowaniu naukowym Habilitantki.

V. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

W ciągu ostatnich lat dr n. med. Bernadeta Chyrchel aktywnie uczestniczyła w licznych projektach naukowych realizowanych w macierzystej II Klinice Kardiologii UJ CM a realizowanych we współpracy z naukowcami z innych ośrodków, w tym zagranicznych. Efektem tej kooperacji było ogłoszenie drukiem 4 publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Wśród jednostek naukowych, z którymi współpraca zaowocowała publikacjami i w których Habilitantka jest pierwszym lub kolejnym współautorem należy wymienić:

- Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
- Wyższą Szkołę Medyczną w Hanowerze (Niemcy)
- Uniwersytet w Genewie (Szwajcaria)
- Uniwersytet w Magdeburgu (Niemcy)

VI. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

1. Działalność dydaktyczna oraz akademicka działalność organizacyjna

Dr n. med. Bernadeta Chyrchel od 2014 roku jest zatrudniona na stanowisku adiunkta na etacie badawczo-dydaktycznym w II Klinice Kardiologii Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie i jest zaangażowana w prowadzenie zajęć ze studentami. Habilitantka bierze udział w przygotowaniu i bieżącej aktualizacji programu studiów, kursów, seminariów i fakultetów dla studentów biorących udział w zajęciach organizowanych przez jej macierzystą jednostkę. Ponadto jest wiodącym opiekunem nad Studenckim Kołem Naukowym (SKN) przy II Klinice Kardiologii UJ CM. Osiągnięcia Habilitantki i studentów SKN, nad którymi sprawuje opiekę a związane z aktywnością naukową są godne dużego uznania i obejmują:

- SKN przy II Klinice Kardiologii 3-krotnie zajęło I miejsce w Konkursie na Najlepsze SKN na Wydziale Lekarskim UJ CM w kategorii nauk klinicznych niezabiegowych w rankingu organizowanym przez Studenckie Towarzystwo Naukowe UJ CM (za rok akademicki 2018/2019, 2020/2021 i 2021/2022)
- Laur Medyczny im. Doktora Wacława Mayzla przyznany przez Wydział V Nauk Medycznych PAN w 2020 roku studentkom SKN za pracę oryginalną obejmującą zagadnienia stenozy aortalnej i cukrzycy opublikowaną w 2019 roku w czasopiśmie Cardiovascular Diabetology (IF 7,332). Ponadto studentki otrzymały za tę samą pracę nagrodę dla młodego naukowca za najlepszą publikację oryginalną poświęconą echokardiografii za 2019 rok przyznaną przez Zarząd Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.
- 9 Stypendiów Ministra Nauki i Edukacji / Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia dla studentów z SKN (2019–2022)
- 14 wspólnych publikacji ze studentami z SKN w latach 2018–2021

Z uwagi na wymienione i niewymienione powyżej liczne osiągnięcia naukowo-dydaktyczne, które były związane przede wszystkim z opieką nad SKN przy II Klinice Kardiologii UJ CM Habilitantka została uhonorowana w 2021 roku Medalem Komisji Edukacji Narodowej.

2. Działalność popularyzująca naukę

Dr n. med. Bernadeta Chyrchel jest współautorem 6 rozdziałów w polskich podręcznikach z czego w 3 rozdziałach jest pierwszym autorem. Ponadto jest zapraszana przez organizatorów do wygłaszania wykładów na licznych spotkaniach naukowo-dydaktycznych, z których należy wymienić Wiosenną Akademię Kardiologii Interwencyjnej i Kardiochirurgii, Kongres Medycyny Rodzinnej oraz zebrania naukowe Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

3. Inna działalność organizacyjna

Dr n. med. Bernadeta Chyrchel sprawowała przez kilka edycji funkcja kierownika naukowego kursów do specjalizacji z kardiologii prowadzonych przez Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego UJ z zakresu patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych oraz farmakoterapii chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto była przedstawicielką II Kliniki Kardiologii w Komisji ds. Edukacji Studentów i Kształcenia Podyplomowego Rady Instytutu Kardiologii WL UJ CM (w kadencji 2020–2024).

Habilitantka uczestniczyła również przez wiele lat w pracach komitetów organizacyjnych odbywających się w Krakowie Międzynarodowych Warsztatów Kardiologii Interwencyjnej „New Frontiers in Interventional Cardiology” (NFIC) oraz Międzynarodowych Warsztatów Tętnic Obwodowych „Peripheral Interventions in Krakow” (PINC).

4. Staże

Dr n. med. Bernadeta Chyrchel odbyła w 2021 roku 3 krótkoterminowe pobyty szkoleniowe w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie celem uzyskania umiejętności w zakresie zaawansowanych metod obrazowania serca

5. Członkostwo w towarzystwach naukowych.

Dr n. med. Bernadeta Chyrchel jest członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) a tym samym European Society of Cardiology. W kadencji 2017-2021 była członkiem Zarządu Oddziału Krakowskiego PTK, a w latach 2019-2021 delegatką Oddziału Krakowskiego PTK na Walne Zebranie Członków PTK

VII. Podsumowanie i wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę moją ocenę osiągnięcia naukowego pt. „Nowe mechanizmy działania antagonistów płytkowego receptora P2Y₁₂ – badania obserwacyjne u chorych leczonych podwójną terapią przeciwplatekową” oraz całokształtu aktywności naukowej a także innych ocenianych elementów działalności dydaktycznej i organizacyjnej Habilitantki uważam, że osiągnięcia dr n. med. Bernadety Chyrchel spełniają kryteria określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

Osiągnięcia Kandydatki stanowią oryginalny wkład naukowy w rozwój polskiej i światowej kardiologii, mogą mieć istotne implikacje praktyczne, a bibliometryczna analiza dorobku w pełni potwierdza powyższą konkluzję.

Rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie dr n. med. Bernadety Chyrchel do dalszych etapów postępowania mającego na celu uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w zakresie medycyny.

dr hab. n. med. Piotr Bienias