



# UNIWERSYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Wydział Lekarski

Instytut Chorób Serca

Zakład Kardiologii Translacyjnej i Rejestrów Klinicznych

kierownik

prof. dr hab. Ewa A. Jankowska

Wrocław, dn. 7.05.2024

## Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

*dr n. med. Bernadety Chyrchel*

**w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne wykonana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego**

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji dotyczącej osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego i osiągnięć dydaktycznych oraz organizacyjnych dr n. med. Bernadety Chyrchel w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie medycyna poniżej przedstawiam swoją opinię.

### Dane osobowe i dotychczasowy przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Bernadeta Chyrchel uzyskała dyplom lekarza po ukończeniu w 2005 roku studiów na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2012 roku na podstawie obronionej z wyróżnieniem rozprawy doktorskiej: pt. „*Optymalizacja lekarza przeciwniedokrwiennego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST*” na Wydziale Lekarskim, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

Po odbyciu specjalizacji w dziedzinie kardiologii uzyskała w roku 2015 dyplom specjalisty kardiologii, a następnie rozpoczęła specjalizację w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej uzyskując dyplom specjalisty w tej dziedzinie w 2022 roku.

Dr n. med. Bernadeta Chyrchel od 2006 roku jest zatrudniona w Oddziale Klinicznym II Kliniki Kardiologii, Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, a od 2014 roku na Wydziale

Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum na stanowisku adiunkta (etat badawczo - dydaktyczny).

### Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe będące podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego stanowi cykl powiązanych ze sobą tematycznie artykułów naukowych pt. „*Nowe mechanizmy działania antagonistów płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub> – badania obserwacyjne u chorych leczonych podwójną terapią przeciwplateletową*”, które ukazały się w latach 2015 – 2023. We wszystkich z nich kandydatka jest pierwszym autorem i stanowią one cykl spełniający wymagania art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) dla całego cyklu publikacji wchodzącego w skład recenzowanego osiągnięcia naukowego wynosi 18,936. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego stanowią spójny tematycznie cykl poświęcony farmakoterapii w chorobie wieńcowej, a dokładniej poszukiwaniu nowych mechanizmów działania silnych antagonistów płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub>. Warto również zaznaczyć, że wybrana tematyka dotycząca leczenia pacjentów choroba niedokrwienną serca była przedmiotem zainteresowania dr n. med. Bernadety Chyrchel już we wcześniejszych latach na etapie powstawiania pracy doktorskiej.

Wybór tematyki pracy habilitacyjnej uważam za właściwy i ciekawy. Przedstawione publikacje dotyczą farmakoterapii w chorobie niedokrwiennej serca, a w szczególności podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*). Przedstawiony cykl artykułów koncentruje się na poszukiwaniu nowych mechanizmów działania antagonistów receptora płytkowego P2Y<sub>12</sub>.

W ostatnich latach coraz mocniej podkreśla się konieczność indywidualnego doboru i czasu stosowania DAPT celem obniżenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem zarówno ryzyka zdarzeń niedokrwienych 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 leczenia silnymi antagonistami receptorów P2Y<sub>12</sub> pacjentów po ostrym zespole wieńcowym.

W pierwszej pracy pt. „*Platelet Reactivity And Circulating Platelet-Derived Microvesicles Are Differently Affected By P2Y<sub>12</sub> Receptor Antagonists*” opublikowanej w International Journal of Medical Sciences w 2019r. autorka porównuje liczebność krążących w osoczu mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzenia płytkowego (PMVs, *platelet-derived microvesicles*) do reaktywności płytek krwi u chorych z ostrym zespołem wieńcowym leczonych podwójną terapią przeciwplateletową (DAPT) z różnymi blokerami receptora P2Y<sub>12</sub>. Badaniem objęto pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW i leczonych od dnia przyjęcia DAPT z kłopidogrelem, tikagrelorem lub prasugrelem. W ostatnim dniu hospitalizacji zmierzono odpowiedź agregacyjną płytek na ADP *ex vivo* za pomocą agregometrii impedancyjnej oraz zabezpieczono próbki osocza celem oznaczenia liczebności PMVs metodą

cytometrii przepływowej. Zauważono, że w porównaniu z chorymi leczonymi DAPT z kłopidogrelem stopień zahamowania reaktywności płytek był znamienne obniżony w podobnym stopniu u pacjentów otrzymujących DAPT z tikagrelor lub prasugrelem. U chorych leczonych DAPT z tikagrelor lub prasugrelem zaobserwowano ok. 3-4-krotnie niższą liczebność krążących w osoczu CD42<sup>+</sup>/CD62P<sup>+</sup>-PMVs (pochodzących z aktywowanych płytek) w porównaniu do pacjentów otrzymujących DAPT z kłopidogrelem. Znamienne dodatnia zależność między reaktywnością płytek a liczebnością CD42<sup>+</sup>/CD62P<sup>+</sup>-PMVs występowała jedynie u chorych leczonych DAPT z kłopidogrelem lub prasugrelem, nie stwierdzono jej u pacjentów otrzymujących DAPT z tikagrelor. Dodatkowo liczebność CD42<sup>+</sup>-PMVs była ok. 6-krotnie obniżona u chorych na DAPT z tikagrelor w porównaniu do DAPT z kłopidogrelem. Nie obserwowano znamienych różnic w tym zakresie między pacjentami leczonymi DAPT z prasugrelem i kłopidogrelem. W podsumowaniu autorka wskazuje na możliwy efekt plejotropowy tikagreloru, polegający na hamowaniu tworzenia PMVs w sposób częściowo niezależny od antyagregacyjnego działania leku oznaczanego w warunkach *ex vivo*. Zważywszy na związek większej liczebności PMVs z niekorzystnym rokowaniem po OZW oraz działanie prozakrzepowe, pro-miażdżycowe i prozapalne PMVs, zaproponowany mechanizm może przyczynić się do lepszego rokowania u chorych po OZW leczonych DAPT z tikagrelor.

W drugiej pracy pt. „*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*” opublikowanej w Cardiovascular Diabetology 2 2022 roku porównywano stężenie krążących biomarkerów dysfunkcji/aktywacji śródbłonna naczyniowego i ich ewentualnego związku z reaktywnością płytek u chorych po przebyciu OZW leczonych DAPT z tikagrelor bądź kłopidogrelem w zależności od współistnienia cukrzycy typu 2. Badaniem objęto 126 chorych po przebyciu OZW, leczonych DAPT z tikagrelor lub kłopidogrelem. Podczas hospitalizacji zmierzono odpowiedź agregacyjną płytek krwi na ADP za pomocą agregometrii impedancyjnej oraz zabezpieczono próbki osocza celem późniejszych oznaczeń stężeń biochemicznych markerów dysfunkcji/aktywacji śródbłonna naczyniowego metodą immunoenzymatyczną (sVCAM-1- *soluble vascular cell adhesion molecule-1*, selektyna E, chemokina MCP-1- *monocyte chemoattractant protein-1*, ADMA- *asymmetric dimethylarginine*, SDMA- *symmetric dimethylarginine*, rozpuszczalna forma selektyny P). Porównano reaktywność płytek i stężenia w/wym. markerów biochemicznych u chorych leczonych DAPT z tikagrelor lub kłopidogrelem w zależności od współistnienia cukrzycy typu 2. Odpowiedź agregacyjna płytek krwi na ADP oraz poziom rozpuszczalnej formy selektyny P w osoczu były znamienne obniżone u chorych leczonych DAPT z tikagrelor niezależnie od współistnienia cukrzycy typu 2, przy czym stopień tego obniżenia był podobny u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy. Stwierdzono istotnie niższe stężenie sVCAM-1 w osoczu krwi u chorych po OZW z towarzyszącą cukrzycą typu 2 leczonych DAPT z tikagrelor względem DAPT z kłopidogrelem. U pacjentów bez cukrzycy poziom sVCAM-1 był porównywalny w obu grupach; stosujących tikagrelor lub kłopidogrel. Powyższą zależność zaobserwowano wyłącznie dla sVCAM-1; 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. W podsumowaniu autorka wskazuje na lepszą czynność śródbłonna naczyniowego u chorych po przebyciu OZW ze współistniejącą cukrzycą typu 2 otrzymujących DAPT z tikagrelorem w porównaniu do DAPT z kłopidogrelem. Sugeruje, że zależność ta może wskazywać na nowy efekt plejotropowy tikagreloru, przekładający się na korzystne efekty prognostyczne u leczonych tikagrelorem chorych z cukrzycą.

W trzeciej pracy pt. „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” opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* w 2023r., poszukiwano parametrów klinicznych i biochemicznych powiązanych z reaktywnością płytek krwi *ex vivo* oraz stopniem aktywacji płytek *in vivo* u pacjentów przyjmujących DAPT z tikagrelorem lub kłopidogrelem. Oznaczenia objęły ocenę odpowiedzi agregacyjnej płytek na ADP oraz pomiar stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P, markera aktywacji płytek *in vivo*. Odpowiedź agregacyjna płytek na ADP pozostawała poniżej przedziału przyjmowanego jako optymalny dla agregometrii impedancyjnej (190–460 AU \* min) u większości chorych leczonych DAPT z tikagrelorem, zwłaszcza przy stężeniu cholesterolu frakcji LDL (LDL-c) poniżej mediany (<1.9 mmol/L), podczas gdy stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P było podobne niezależnie od poziomu LDL-c. Reaktywność płytek korelowała znamienne ze stężeniem LDL-c. Pacjenci z poziomem LDL-c powyżej i poniżej mediany nie wykazywali znamienych 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 bądź poziomem selektyny P. Autorzy wskazują na wyższy stopień zahamowania czynności płytek krwi w warunkach *ex vivo* przy niższym stężeniu LDL-c u chorych leczonych DAPT z tikagrelorem.

W czwartej pracy pt. „ Association of plasma miR-223 and platelet reactivity in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: A preliminary report.” opublikowanej w 2015r., w czasopiśmie *Platelets* poszukiwano zależności między stężeniem miR-223 w osoczu krwi a reaktywnością płytek u chorych po OZW leczonych DAPT z antagonistami receptora P2Y<sub>12</sub> o różnej sile działania przeciwplateletowego (tikagrelor / prasugrel vs. kłopidogrel). U pacjentów otrzymujących DAPT z tikagrelorem lub prasugrelem stopień zahamowania odpowiedzi agregacyjnej płytek na ADP był znamienne obniżony w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących DAPT z kłopidogrelem. Czynnikiem determinującym stężenie miR-223 okazał się wyłącznie stopień zahamowania reaktywności płytek, a nie rodzaj stosowanego antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub>. Poziom miR-223 obniżał się stopniowo w kolejnych tercylach reaktywności płytek. Autorzy artykułu wnioskuje, iż, uzyskane wyniki przemawiają przeciwko koncepcji stopnia obniżenia poziomu miR-223 w osoczu jako wykładnika skuteczności leczenia przeciwplateletowego, gdyż obserwowana zależność między reaktywnością płytek a stężeniem miR-223 miała kierunek przeciwny.



## Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr n. med. Bernadety Chyrchel wg Biblioteki Medycznej UJ CM z 14.07.2023r. obejmuje prace o sumarycznym współczynniku oddziaływania (IF) równym 115,935 (w tym 18,936 z publikacji stanowiących Osiągnięcia naukowe). Poza 4 publikacjami składającymi się na Osiągnięcia naukowe, dr Bernadeta Chyrchel po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych opublikowała 18 pełnotekstowych prac oryginalnych w czasopiśmie z wykazów Ministerstwa (w tym 17 w czasopiśmie z JCR, z czego 5 jako główny autor), 8 prac poglądowych w czasopiśmie z wykazów Ministerstwa (w tym 6 w czasopiśmie z JCR) oraz list do Redakcji czasopisma Circulation (jako pierwszy autor). Większość dorobku naukowego pochodzi z prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (IF przed uzyskaniem stopnia doktora: 15,775, a 100,16 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych). Liczba cytowań publikacji wnioskodawcy wynosi 245 (226 bez autocytowań) (wg Web of Science), Indeks Hirscha: 9 (wg Web of Science), a liczba punktów wg MEiN (poprzednio MNiSW): 2916 (w tym 102 przed uzyskaniem stopnia doktora, a 2814 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych). Ponadto Bernadeta Chyrchel jest współautorem 5 rozdziałów w podręcznikach, w tym 3 jako pierwszy autor.

## Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego oraz popularyzującego naukę

Kandydatka wykazuje również liczne aktywności dydaktyczne. Prowadzi zajęcia dydaktyczne dla Wydziału Lekarskiego i Wydziału nauk o Zdrowiu UJ CM. Od 2017r., jest kierownikiem naukowym 2 kursów do specjalizacji z kardiologii prowadzonych przez MCKM UJ.

W 2021r., zastała uhonorowana Medalem Komisji Edukacji Narodowej za osiągnięcia w pracy dydaktycznej. Jest wiodącym Opiekunem Studenckiego Koła Naukowego (SKN) przy II Klinice Kardiologii UJ CM. Uzyskane pod jej opieką prace studenckiego koła naukowego obejmują; Laur Medyczny im. Doktora Wacława Mayzla przyznany przez Wydział V Nauk Medycznych PAN w dniu 5.11.2020 roku studentkom V roku WL za pracę oryginalną opublikowaną w czasopiśmie Cardiovascular Diabetology (IF: 7,332), podopieczne koła naukowego zostały ponadto laureatkami Nagrody dla młodego naukowca za najlepszą publikację oryginalną poświęconą echokardiografii za rok 2019 przyznanej przez Zarząd Sekcji Echokardiografii PTK oraz w 2022r. Nagrodę Dziekana WL UJ CM dla Studentów VI roku WL za najlepsze publikacje. Rezultatem pracy koła naukowego, którego Pani doktor jest opiekunem jest też 9 Stypendiów Ministra Nauki i Edukacji (poprzednio Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego) za wybitne osiągnięcia dla Studentów-Członków SKN przy II Klinice Kardiologii, 14 wspólnych publikacji ze Studentami-Członkami SKN przy II Klinice Kardiologii, 2 prezentacje plakatowe przedstawione podczas 22-ej i 23-ej dorocznej Konferencji Heart Failure Society of America (2018 – Nashville; 2019 – Philadelphia). Dodatkowo, Studenckie Koło Naukowe, którego habilitantka jest opiekunem 3-rotnie zajęło I miejsce w Konkursie na Najlepsze SKN na Wydziale Lekarskim UJ CM w kategorii nauki kliniczne niezabiegowe, organizowanym przez Studenckie Towarzystwo Naukowe UJ CM za rok akademicki 2018/2019, 2020/2021 i 2021/2022.

Dodatkowo, kandydatka otrzymała również nagrodę w Drugiej Edycji Konkursu Dziekana WL UJ CM na Najlepszą Oryginalną Pracę Naukową z zakresu nauk przedklinicznych i klinicznych, opublikowaną przez Pracowników Wydziału w roku 2015 (*Chyrchel B i wsp. Platelets 2015;26:593-597*).

Dr Bernadeta Chyrchel jest aktywnym Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Radiologicznego. W latach 2017 – 2021 była członkiem Zarządu Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), a także delegatką Oddziału Krakowskiego PTK na Walnym Zebraniu Członków PTK (2019–2021). Jest członkinią Komisji ds. Edukacji Studentów i Kształcenia Podyplomowego Rady Instytutu Kardiologii WL UJ CM (w kadencji 2020–2024). Oprócz działalności naukowej habilitantka uczestniczyła aktywnie w krajowych oraz międzynarodowych konferencjach naukowych oraz brała aktywny udział w komitetach organizacyjnych i naukowych, krajowych i międzynarodowych (członkostwo Komitetu Organizacyjnego Warsztatów Kardiologii Inwazyjnej *New Frontiers in Interventional Cardiology* (NFIC) organizowanych corocznie w grudniu w Krakowie (2007–2019) oraz członkostwo Komitetu Organizacyjnego Warsztatów Tętnic Obwodowych *Peripheral Interventions in Cracow* (PINC) organizowanych corocznie w czerwcu w Krakowie (2013–2022)).

### **Podsumowanie**

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji dotyczącej osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego i osiągnięć dydaktycznych oraz organizacyjnych dr n. med. Bernadety Chyrchel stwierdzam, że przedstawiony mi do oceny dorobek jest wystarczający i satysfakcjonujący pod względem tematyki, liczby prac oryginalnych w przedstawionym cyklu jak również punktacji IF i MNiSW. Biorąc po uwagę całościowo działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną habilitantki, uważam że Jej wniosek zasługuje na pozytywną ocenę. W mojej opinii przedstawiona do recenzji praca habilitacyjna spełnia formalne i merytoryczne wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego ( art. 219 ustawy z 20 lipca 2018r roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz. U. z 2020 r. poz 85. z późn. zm.).

Z pełnym przekonaniem, przedstawiam pozytywną opinię oraz wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego o nadanie dr na med. Bernadecie Chyrchel stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

  
prof. dr hab. Ewa A Jankowska