

**Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej
dr n. med. Anny Szpakowicz**

Dane ogólne

Dr n. med. Anna Szpakowicz ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku w roku 2005. Po odbyciu stażu podyplomowego Habilitantka pracowała, jako lekarz rezydent, w Klinice Kardiologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB, w latach 2007 – 2012). Po ukończeniu rezydentury, w roku 2013, została zatrudniona na etacie asystenta w Klinice Kardiologii UMB, gdzie pracuje do dnia dzisiejszego.

W roku 2008 Habilitantka rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim UMB, które zakończyła w roku 2012 obroną pracy doktorskiej pt. „Czynniki wpływające na pięcioletnie rokowanie chorych z zawałem serca leczonych inwazyjnie” (promotor prof. dr hab. med. Włodzimierz Musiał).

Habilitantka uzyskała specjalizację z chorób wewnętrznych (w roku 2013), a obecnie odbywa szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie kardiologii.

Dr Szpakowicz odbyła także 10-miesięczne szkolenie w Zakładzie Kardiologii Molekularnej Szkoły Medycznej w Hanowerze (w ramach stypendium naukowo-badawczego Niemieckiej Centrali Wymiany Akademickiej DAAD) oraz szereg szkoleń i kursów doskonalących w kraju i za granicą.

Habilitantka bierze aktywny udział w pracach międzynarodowego konsorcjum zajmującego się badaniami związków czynników genetycznych z chorobą niedokrwinną serca GENIUS-CHD, kierowanego przez prof. Patel Riyaz z University College of London.

Dorobek naukowy

Na dorobek naukowy dr Anny Szpakowicz składa się 29 prac oryginalnych o łącznym Impact Factor 54,065 i liczbie punktów MNiSZW=571. Pięć spośród tych prac (o

łącznym IF=12,684 i ogólnej liczbie punktów MNiSZW=145) wchodzi w skład pracy habilitacyjnej.

Ponadto dr Szpakowicz jest autorem lub współautorem 3 prac kazuistycznych o łącznym Impact Factor =1,059 i punktacji MNiSZW =33 oraz 1 pracy poglądowej opublikowanej w suplemencie czasopisma. Habilitantka jest także autorką lub współautorką 37 streszczeń zjazdowych, z których 27 zostało przedstawionych na zjazdach międzynarodowych

Działalność naukową dr Szpakowicz rozpoczęła w trakcie studiów w ramach prac Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Kardiologii. Od początku swojej kariery naukowej zajmowała się oceną czynników prognostycznych u chorych po zawale serca, które to zagadnienie stanowi główny kierunek badań dr Szpakowicz.

Habilitantka oceniała związek pomiędzy szeregiem czynników genetycznych oraz parametrów klinicznych a rokowaniem u chorych po zawale. Badania te zaowocowały pracą doktorską pt „Czynniki wpływające na pięcioletnie rokowanie chorych z zawałem serca leczonych inwazyjnie” oraz cyklem publikacji oryginalnych opublikowanych m.in. w czasopismach posiadających Impact Factor. Głównymi osiągnięciami naukowymi w tym zakresie jest wykazanie związku pomiędzy polimorfizmem rs10757278 locus 9p21 a ryzykiem występowania migotania przedsionków u chorych w ostrej fazie STEMI oraz wykazanie związku kilku innych polimorfizmów z ryzykiem zgonu u chorych po zawale serca, co stało się podstawą jej pracy habilitacyjnej.

Dr Szpakowicz wykazała także przydatności skal stratyfikacji ryzyka zgonu (m.in. GRACE, TIMI risk score), pomiaru stężenia BNP oraz dynamiki zmian obniżonego odcinka ST w ocenie ryzyka u chorych ze STEMI. Obserwacje te mogą mieć istotne znaczenie praktyczne w identyfikacji pacjentów najwyższego ryzyka zgonu lub powikłań oraz przyczynić się do indywidualizacji leczenia chorych z zawałem serca.

Kolejny kierunek badań naukowych dr Anny Szpałowicz dotyczy roli interleukiny 6 w patogenezie chorób układu krążenia. Wykazano między innymi związek ekspresji receptora IL-6 (IL6R) z niedokrwieniem mięśnia sercowego oraz powikłaniami u chorych z zawałem serca. Wykazano także związek pomiędzy stężeniem IL-6 lub jej receptora a parametrami klinicznymi u chorych z niewydolnością serca oraz u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Obserwacje te mogą mieć istotne znaczenie zarówno dla zrozumienia patogenezy jak i praktycznego monitorowania niewydolności serca.

Równie istotne są badania Habilitantki dotyczące patogenezы i leczenia nadciśnienia tętniczego, w ramach których wykazano związek pomiędzy nadciśnieniem a parametrami zapalnymi oraz stresem oksydacyjnym oraz badania dotyczące rokowania u chorych z obrzękiem płuc.

Wyniki badań Habilitantki dotyczących patogenezы i leczenia niewydolności serca oraz tętniczego nadciśnienia płucnego zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach oraz prezentowane na wielu zjazdach krajowych i międzynarodowych. Dr Szpakowicz brała lub bierze udział w realizacji szeregu międzynarodowych i krajowych projektów badawczych, w tym w 3 projektach finansowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki. Bierze także udział w pracach międzynarodowego konsorcjum GENIUS-CHD oraz badaniu kohortowym Białystok-PLUS prowadzonym we współpracy z Uniwersytetem w Greifswaldzie (Niemcy).

Za osiągnięcia naukowe dr Szpakowicz wielokrotnie otrzymała nagrody naukowe JM Rektora UMB oraz nagrody i wyróżnienia na konferencjach naukowych ogólnopolskich jak i międzynarodowych. Otrzymała także stypendia Naukowej Fundacji Polpharmy, Fundacji na rzecz Nauki Polskiej oraz „L'oreal Polska dla Kobiet i Nauki”.

Praca habilitacyjna

Praca habilitacyjna dr Anny Szpakowicz pt. „Czynniki genetyczne wpływające na odległe rokowanie chorych z zawałem serca” jest ściśle związana z wcześniejszymi zainteresowaniami naukowymi Habilitantki.

W skład rozprawy habilitacyjnej dr Szpakowicz wchodzi 5 prac poświęconych ocenie związku pomiędzy wybranymi polimorfizmami pojedynczego nukleotydu (SNP) a odległym rokowaniem u chorych po przebyłym zawale serca. Wszystkie prace zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach anglojęzycznych o zasięgu ogólnoświatowym. Ogólny Impact Factor prac wchodzących w skład pracy habilitacyjnej wynosi 12,684, a ogólna liczba punktów MNiSZW=145. Habilitantka jest pierwszym autorem wszystkich pięciu prac składających się na rozprawę habilitacyjną. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu, jaki miał miejsc w ciągu ostatnich lat, rokowanie w zawale serca jest nadal bardzo poważne, a śmiertelność w jego przebiegu – nadal wysoka. Badania mające na celu ocenę czynników predykcyjnych u chorych z zawałem serca, a zwłaszcza identyfikacja pacjentów obciążonych najwyższym ryzykiem, mają istotne znaczenie poznawcze i mogą mieć istotny wpływ

na praktykę kliniczną. W związku z powyższym temat pracy habilitacyjnej dr Szpakowicz uważam za bardzo aktualny i o istotnym znaczeniu klinicznym.

Główny cel pracy habilitacyjnej dr Szpakowicz była „ocena związku ośmiu wybranych SNP z odległą śmiertelnością po zawale serca”.

Polimorfizmy będące przedmiotem badań stanowiących rozprawę habilitacyjną zostały wyselekcjonowane w oparciu o badania asocjacyjne sekwencjonowania całego genomu (GWAS) u chorych z niedokrwinną chorobą serca oraz w oparciu o szacowaną częstość występowania w badanej populacji. W efekcie, w ramach pracy habilitacyjnej dr Szpakowicz oceniła 8 polimorfizmów, które we wcześniejszych badaniach innych autorów wykazały związek z chorobą niedokrwinną: 3 polimorfizmy lokus 9p21 (rs1333049, rs10757278 i rs4977574), polimorfizm rs12526453 (C/G) genu PHACTR1, polimorfizm rs9982601 (C/T) dotyczący rejonu pomiędzy genami SLC5A3/MRPS6 i KCNE2, 2 polimorfizmy genu PON1 kodującego paraoksydazę 1 (rs662 (A/G) oraz rs854560 (T/A)) i polimorfizm rs2228145 (A/C) genu kodującego receptor interleukiny 6 (IL6R).

Należy podkreślić, że polimorfizmy badane w ramach pracy habilitacyjnej dr Szpakowicz nie było wcześniej analizowane w kontekście ich związku z odległą śmiertelnością u chorych z chorobą niedokrwinną serca, co świadczy o nowatorstwie badań prowadzonych przez Habilitantkę.

Badania poszczególnych polimorfizmów przeprowadzono w grupach liczących od prawie 600 do prawie 1000 pacjentów z zawałem serca. Głównym punktem końcowym oceny była śmiertelność całkowita w ciągu 5 lat, przy czym w jednej z analiz okres obserwacji wydłużono nawet do 8 lat. Dane dotyczące zgonów Habilitantka uzyskała ze zbiorów meldunkowych PESEL Urzędu Wojewódzkiego w Białymstoku.

DNA do badań genetycznych izolowano z krwi obwodowej przy pomocy komercyjnie dostępnych zestawów. Badane polimorfizmy oceniano przy pomocy 7500 Real-Time PCR System z wykorzystaniem zestawów TaqMan.

W oparciu o przeprowadzone analizy Habilitantka wykazała związek pomiędzy polimorfizmem rs12526453 (C/G) genu PHACTR1 kodującego regulator fosfatazy i aktyny 1 (ang. phosphatase and actin regulator 1) a 5-letnim ryzykiem zgonu po zawale serca. W całej badanej populacji chorych po zawale pacjenci z genotypem CC (związanym z większym ryzykiem zawału serca) mieli lepsze rokowanie odnośnie 5-letniej śmiertelności.

Habilitantka wykazała ponadto, że istnieje związek pomiędzy polimorfizmem locus 9p21 oraz polimorfizmem rs9982601 (C/T) ze zwiększonym 5-letnim ryzykiem zgonu chorych po zawale serca, ale jedynie w podgrupie pacjentów obciążonych najwyższym ryzykiem zgonu w oparciu o skalę GRACE. Z kolei genotyp AA polimorfizmu rs854560 wiązał się z wyższym ryzykiem zgonu w podgrupie pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową. Natomiast homozygota AA polimorfizmu rs2228145 (A/C) genu kodującego receptor interleukiny 6 (IL6R) wiązała się z trendem w kierunku większego ryzyka zgonu.

Przeprowadzone analizy pozwoliły na osiągnięcie założonych celów pracy.

Habilitantka nie ograniczyła się tylko do oceny związków pomiędzy badanymi polimorfizmami a ryzykiem zgonu, ale starała się wytłumaczyć patomechanizmy potencjalnie odpowiedzialne za związek poszczególnych polimorfizmów z ryzykiem zgonu. W tym celu m.in. przeprowadziła analizę transkryptomyczną, która wykazała związek pomiędzy polimorfizmem rs12526453 a zmianami ekspresji białka NLRP2 będącego modulatorem reakcji zapalnej o złożonej funkcji. Inne patomechanizmy mogące mieć istotny wpływ na rokowanie u chorych z zawałem serca są przedmiotem dyskusji w oparciu o dane z literatury. Dyskusja świadczy o głębokiej znajomości tematyki będącej przedmiotem badań oraz umiejętności krytycznej oceny uzyskanych wyników. Jak podkreśla Habilitantka, konieczne są dalsze badania obejmujące większe grupy pacjentów celem weryfikacji i wyjaśnienia stwierdzanych przez nią związków pomiędzy wybranymi polimorfizmami a odległym ryzykiem zgonu u chorych po zawale serca.

Na podstawie powyższych badań Habilitantka sformułowała 7 wniosków, które znajdują pokrycie w przeprowadzonych badaniach.

O wysokim poziomie i znaczeniu badań Habilitantki świadczy fakt, że wszystkie badania ukazały się drukiem w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Prace wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej były także nagradzane (m.in. wyróżnieniem „Best poster” na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Amsterdamie).

Należy podkreślić, że badania będące przedmiotem pracy habilitacyjnej, dr Szpakowicz mają charakter rozwojowy i są obecnie kontynuowane przez nią w ramach międzynarodowego konsorcjum GENIUS-CHD, kierowanego przez prof. Patel Riyaz z University College of London.

Podsumowując, pracę habilitacyjną pani dr Anny Szpakowicz uważam za bardzo cenne i nowatorskie opracowanie naukowe, cenne zarówno z poznawczego jak i klinicznego punktu widzenia.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Działalność dydaktyczną rozpoczęła Habilitantka w roku 2008 jako słuchaczka studiów doktoranckich. Dr Szpakowicz prowadzi seminaria i ćwiczenia w języku polskim i angielskim w dziedzinie kardiologii i chorób wewnętrznych. Od roku 2010 jest opiekunem SKN przy Klinice Kardiologii UMwB. Za osiągnięcia dydaktyczne Habilitantka 3-krotnie otrzymała nagrodę dydaktyczną JM Rektora UMB. Wygłaszała także szereg wykładów w ramach konferencji ogólnopolskich konferencji kardiologicznych.

Dr Szpakowicz brała udział w organizacji Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego PTK (jako członek Komitetu Organizacyjnego). Systematycznie bierze udział w organizacji Międzynarodowych Warsztatów Kardiologicznych Wschód-Zachód. Habilitantka jest także członkiem zespołu ds. utworzenia Centrum Symulacji przy UMwB.

Dr Szpakowicz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Od roku 2007 jest członkiem Klubu 30 PTK będącego forum integracji polskich kardiologów, którzy osiągnęli znaczący sukces naukowy przed 35 r.ż. Od ubiegłego roku pełni funkcję sekretarza Białostockiego Oddziału PTK.

Podsumowanie

Dr Anna Szpakowicz posiada znaczący dorobek naukowy, czego wyrazem jest wysoki łączny Impact Factor jej publikacji wynoszący 55,12 oraz łączna liczba punktów MNiSZW=604. Dorobek naukowy dr Szpakowicz pozostaje w ścisłym związku z jej pracą kliniczną i dotyczy zagadnień bardzo ważnych zarówno z naukowego jak i czysto praktycznego punktu widzenia.

Praca habilitacyjna dr Szpakowicz, będąca kontynuacją jej wcześniejszych zainteresowań naukowych i klinicznych, stanowi samodzielne opracowanie ważnego i aktualnego problemu naukowego. Wyrazem osiągnięć naukowych dr Szpakowicz jest także szereg nagród i wyróżnień krajowych jak i na forum międzynarodowym,

członkostwo Habilitantki w prestiżowym klubie 30 PTK oraz pracach międzynarodowych grup badawczych.

Wszystkie powyższe osiągnięcia wskazują, że Habilitantka posiada kwalifikacje do samodzielnej pracy naukowo-badawczej i spełnia warunki stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie dr n. med. Anny Szpakowicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. med.
Otylia Kowal-Bielecka
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista reumatolog
47 8 8 5 8

Prof. dr hab. n. med. Otylia Kowal-Bielecka