

Białystok, 9 grudnia 2016 r.

Komisja Habilitacyjna

Powołana do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego

dr n. med. Anny Szpakowicz

Rada Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii  
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Uzasadnienie uchwały w sprawie nadania dr n. med. Annie Szpakowicz stopnia doktora  
habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.**

Komisja w składzie:

- przewodniczący komisji: prof. Andrzej Rynkiewicz
- sekretarz komisji: dr hab. Monika Karczewska-Kupczewska
- recenzenci:  
prof. Jacek Pietrzyk  
prof. Zofia Bilińska  
prof. Otylia Kowal-Bielecka
- członkowie komisji: dr hab. Tomasz Hryszko  
prof. dr hab. Katarzyna Mizia-Stec

zapoznała się z nadesłanymi recenzjami oceniającymi dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Anny Szpakowicz. Opinie wszystkich Recenzentów potwierdzają dużą wartość przedstawionego dorobku naukowego oraz dojrzałość naukową Kandydatki, pozytywnie

opiniując kandydaturę do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Komisja ustaliła co następuje:

### **Informacje biograficzne oraz działalność kliniczna**

Dr n. med. Anna Szpakowicz ukończyła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku w 2005 roku. Wówczas podjęła prace jako lekarz stażysta w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Białymstoku. Następnie uzyskała rezydenturę z chorób wewnętrznych, która realizowała w Klinice Kardiologii AM Białystok w latach 2007-2012. Od 2013 roku jest zatrudniona w wyżej wymienionej jednostce na etacie asystenckim.

Na przełomie lat 2007/2008 pracowała jako stypendystka w ramach stypendium naukowo-badawczego DAAD w Zakładzie Kardiologii Molekularnej Szkoły Medycznej w Hanowerze. Po ukończeniu tego stypendium podjęła studia doktoranckie na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku uwieńczone rozprawą doktorską pt.: „Czynniki wpływające na pięcioletnie rokowanie chorych z zawałem serca leczonych inwazyjnie” obronioną w 2012 roku (promotor: prof. dr hab. med. Włodzimierz Musiał).

Równocześnie z rozwojem naukowym postępował rozwój zawodowy. W 2013 roku Habilitantka uzyskała specjalizację z chorób wewnętrznych, a następnie podjęła szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie kardiologii w Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. W pracy klinicznej interesuje się intensywną opieką kardiologiczną, chorobami krążenia płucnego i echokardiografią. W zakresie opieki ambulatoryjnej pracuje w Poradni Niewydolności Serca.

### **Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Recenzenci wyrażają opinię, że dr Anna Szpakowicz jest nauczycielem akademickim o uznanych osiągnięciach. Od początku swojej pracy zawodowej prowadzi ćwiczenia i seminaria ze studentami w dziedzinie propedeutyki interny, chorób wewnętrznych i kardiologii, w języku polskim i angielskim. Od 2010 r. jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice

Kardiologii, które w tym czasie czterokrotnie okazało się być najlepszym kołem naukowym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w dziedzinie chorób wewnętrznych.

Dr Anna Szpakowicz od 2006 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Od 2015 roku pełni funkcję sekretarza Oddziału Białostockiego PTK i aktywnie uczestniczy w organizacji posiedzeń naukowych Oddziału. Była współorganizatorem III Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego PTK. Ze względu na bogate doświadczenie kliniczne i znaczące osiągnięcia naukowe kilkakrotnie była zapraszana do wygłoszenia wykładów i prezentacji przypadków, m.in. podczas II Konferencji Intensywnej Terapii Kardiologicznej w Katowicach (2014 r.), III Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego PTK w Białymstoku (2013 r.) oraz XIV Międzynarodowej Konferencji Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology w Kościelisku (2012 r.).

#### **Działalność naukowa**

W kategoriach bibliograficznych dorobek naukowy Habilitantki obejmuje łącznie 33 prace naukowe, w tym: 29 prac oryginalnych twórczych (w tym 5 prac stanowiących rozprawę habilitacyjną), 1 pracę poglądową, 3 prace kazuistyczne, oraz 37 komunikatów zjazdowych. Jedna z prac oryginalnych twórczych została opublikowana w charakterze listu do redakcji. Sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynosi 55,12, a łączna punktacja MNiSW 604. Liczba cytowań wg Web of Science wynosi 125 (core collection 111), indeks Hirscha – 7 (core collection 6).

#### **Ocena szczególnego osiągnięcia naukowego stanowiącego w rozumieniu Ustawy z dn. 14 marca 2013 r. podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.**

Wymienione osiągnięcie naukowe obejmuje pięć oryginalnych prac badawczych opublikowanych w znaczących anglojęzycznych pismach naukowych. Zostały one opatrzone tytułem „Czynniki genetyczne związane z odległym rokowaniem chorych po zawale serca”. Łączny IF tych publikacji wynosi 12,684 a punktacja MNiSW 145. We wszystkich pięciu publikacjach dr Szpakowicz jest pierwszym autorem i pomysłodawcą pracy. Jej udział w projektach polegał na zaprojektowaniu planu badań i eksperymentów, przygotowaniu bazy danych,



zebraniu danych dotyczących przeżycia pacjentów, analizie statystycznej wyników, interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Analizując recenzowany cykl prac, Profesor Zofia Bilińska uznała, że Habilitantka trafnie podjęła „gorący” temat do badań. Pani Profesor podkreśliła konieczność poszukiwania nowych genetycznych markerów ryzyka u chorych po zawale oraz sposobów łączenia ich z tradycyjnymi systemami stratyfikacji ryzyka.

Profesor Otylia Kowal-Bielecka zwróciła uwagę na fakt, że praca habilitacyjna jest ściśle związana z wcześniejszymi zainteresowaniami naukowymi, jak i zainteresowaniami klinicznymi Habilitantki. Uznała, że jest to temat nowatorski, o istotnych walorach poznawczych oraz możliwym istotnym wpływie na praktykę kliniczną.

W ramach swojego szczególnego osiągnięcia naukowego Habilitantka zbadała związek 8 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) z odległym rokowaniem chorych po zawale serca. Badane polimorfizmy zostały wytypowane na podstawie dostępnych badań asocjacyjnych (GWAS), po uwzględnieniu częstości występowania alleli ryzyka choroby niedokrwiennej serca / zawału serca oraz ilorazów ryzyka wystąpienia choroby. Polimorfizmy dotyczyły genów/lokus chromosomowych: 9p21 (rs1333049, rs10757278, rs4977574), PHACTR1 (rs12526453), SLC5A3/MRPS6/KCNE2 (rs9982601), PON1 (rs854560, rs662) oraz IL6R (rs2228145). Profesor Jacek Pietrzyk podkreślił, że locus 9p21 uważa się obecnie za krytyczny obszar badań w tej dziedzinie, jako że jest on najsilniej związany z ryzykiem choroby wieńcowej i z rokowaniem w jej przebiegu. Badany materiał stanowiło 643 pacjentów z rozpoznaniem zawału serca z przetrwałym uniesieniem docinka ST (STEMI). W 3 pracach Habilitantka, w ramach współpracy z Kliniką Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, dodatkowo wykorzystwała niezależną kohortę pacjentów w charakterze grupy walidacyjnej lub powiększenia grupy badanej. Ocenianym punktem końcowym była śmiertelność całkowita w odległej obserwacji.

W pracy **Polymorphism of 9p21.3 locus is associated with 5-year survival in high-risk patients with myocardial infarction** (PLoS One. 2014 Aug 8;9(8):e104635) Habilitantka w retrospektywnej analizie wykazała związek locus 9p21 z 5-letnią śmiertelnością chorych po zawale serca, ale jedynie w podgrupie pacjentów obciążonych najwyższym ryzykiem zgonu (GRACE risk score  $\geq 155$  punktów). Genotypy uznawane za korzystne ze względu na rzadsze występowanie u chorych z OZW (homozygoty niskiego ryzyka ostrego zespołu wieńcowego i

heterozygoty), paradoksalnie wiązały się z gorszym rokowaniem. Dane literaturowe na temat powyższego paradoksu są rozbieżne i wymagają weryfikacji w odpowiednio licznej, wielośrodkowej próbie. W związku z tym na uwagę zasługuje fakt, że dr Szpakowicz w ramach kontynuacji projektu bierze udział w pracach konsorcjum GENIUS-CHD. Jednym z głównych celów Konsorcjum jest zbadanie związku lokus 9p21 z rokowaniem po zawale serca.

W kolejnej pracy zatytułowanej **“The rs12526453 Polymorphism in an Intron of the PHACTR1 Gene and Its Association with 5-Year Mortality of Patients with Myocardial Infarction “** ( *PLoS One*. 2015 Jun 18;10(6):e012982), dr Anna Szpakowicz wykazała związek między polimorfizmem rs12526453 a odległą śmiertelnością po zawale serca. Paradoksalnie, genotyp związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ZS (homozygota CC) warunkował niższą śmiertelność w okresie 5 lat. Obserwacja ta została potwierdzona w niezależnej grupie walidacyjnej. Poszukując mechanizmów tłumaczących te wyniki wykonano analizę transkryptomyczną, w której wykazano, że homozygoty CC mają wyższą ekspresję genu NRLP2. NRLP2 jest modulatorem reakcji zapalnej o złożonej funkcji i prawdopodobne jest, że to właśnie zmiany jego ekspresji warunkują wpływ badanego polimorfizmu na rokowanie. Być może polimorfizm rs12526453 inaczej wpływa na szlaki molekularne i wywiera różne efekty w zależności od sytuacji klinicznej.

W pracy **“The rs9982601 polymorphism of the region between the SLC5A3/MRPS6 and KCNE2 genes associated with a prevalence of myocardial infarction and subsequent long-term mortality”**(*Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(4):240-8) Habilitantka potwierdziła wcześniejsze doniesienia o związku polimorfizmu rs9982601 z występowaniem zawału serca. Dodatkowo wykazała, że jest on związany z odległą śmiertelnością po zawale serca, ale jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka ( $\geq 155$  punktów w skali GRACE risk score). Lepszym rokowaniem, zgodnie z założeniami, charakteryzowały się homozygoty niskiego ryzyka CC. Praca przed publikacją była przedstawiona w prezentacji plakatowej podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Amsterdamie, gdzie jako jeden z najwyżej ocenionych abstraktów otrzymała tytuł „Best Poster”.

Kolejne doniesienie dotyczyło genu PON1 (paraoksonazy 1). Jest to enzym związany z cząstką HDL i warunkujący jej właściwości antyoksydacyjne. W pracy **“The influence of renal function on the association of rs854560 polymorphism of paraoxonase 1 gene with long-term prognosis in patients after myocardial infarction”** ( *Heart Vessels*. 2016 Jan;31(1):15-22)



autorka przedstawiła związek polimorfizmu rs854560 genu PON1 z 5-letnim rokowaniem po zawale serca, ale jedynie w podgrupie chorych z upośledzoną funkcją nerek. Do niekorzystnego rokowania predysponował genotyp AA, charakteryzujący się niższą aktywnością PON1 oraz wynikającym z tego nasileniem stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonna. Fakt, że efekt był obserwowany jedynie w podgrupie chorych z obniżoną filtracją kłębuszkową można potencjalnie tłumaczyć hipotezą, że niewydolność nerek prowadzi do dodatkowego spadku aktywności PON1, przy którym osiągnięty jest pewien poziom odcięcia warunkujący wystąpienie efektu fenotypowego, czyli predyspozycji do zgonu.

Profesor Jacek Pietrzyk podkreślił, że wyniki pracy otwierają pole do „nowych badań genetycznych u chorych z przewlekłym zespołem sercowo-nerkowym i nerkowo-sercowym”, a w przyszłości, w połączeniu z innymi biomarkerami, mogą stanowić podstawę do optymalizacji kardioprotekcji lub nefroprotekcji w tej grupie pacjentów.

Ostatnia z cyklu prac dotyczyła polimorfizmu genu receptora interleukiny-6 (IL6R): „**The rs2228145 polymorphism in the interleukin-6 receptor and its association with long-term prognosis after myocardial infarction in a pilot study**” (Arch Med Sci. In Press. DOI: 10.5114/aoms.2016.58636). Nosiciele allelu C powyższego polimorfizmu mają niższe parametry odpowiedzi zapalnej i niższe ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Habilitantka nie wykazała istotnego związku między polimorfizmem rs2228145 genu IL6R a rokowaniem po zawale serca, jednak obserwowała trend w kierunku wyższej śmiertelności u homozygot AA. Stanowi to podstawę do przeprowadzenia badań na większą skalę. Podobnie jak w przypadku polimorfizmów lokus 9p21, powyższe wyniki zostaną zweryfikowane w ramach jej działalności konsorcjum GENIUS-CHD.

Recenzenci stwierdzili, iż opracowanie cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe upoważniło Habilitantkę do sformułowania w pełni uprawnionych wniosków:

1. Szereg czynników genetycznych jest pomocnych w stratyfikacji ryzyka u chorych po zawale serca. Są to polimorfizmy: lokus 9p21, rs12526453 (intronu genu PHACTR1), rs9982601 (rejonu między genami SLC5A3/MRPS6 i KCNE2), rs854560 (genu PON1) oraz potencjalnie rs2228145 (genu receptora IL-6).
2. Polimorfizmy wpływające na rokowanie nie muszą dotyczyć regionów kodujących genów. Polimorfizm PHACTR1 jest zlokalizowany w obrębie intronu genu, polimorfizm

KCNE2/SLC5A3/MRPS6 w rejonie międzygenowym, natomiast 9p21 oznacza rejon chromosomowy.

3. Związek polimorfizmu z rokowaniem nie jest relacją uniwersalną- może dotyczyć jedynie specyficznych grup pacjentów. W przypadku lokus 9p21 i polimorfizmu KCNE2/SLC5A3/MRPS6 byli to chorzy wysokiego ryzyka na podstawie skali GRACE risk score ( $\geq 155$  punktów), natomiast w przypadku polimorfizmu PON1 chorzy z obniżoną filtracją kłębuszkową.
4. Genotypy predysponujące do zawału serca, po wystąpieniu choroby mogą wiązać się z lepszym rokowaniem, co obserwowano w przypadku polimorfizmów PHACTR1 oraz lokus 9p21.

Profesor Zofia Bilińska uznała, że przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe jest nowatorskie, ma istotne walory poznawcze i stanowi istotny przyczynek do wiedzy na temat wpływu czynników genetycznych na rokowanie po zawale serca.

Profesor Jacek Pietrzyk podkreślił, że dzięki zaangażowaniu dr Anny Szpakowicz po raz pierwszy w Polsce przeprowadzono na tak dużą skalę longitudinalne 5-letnie badania obserwacyjne kojarzące genotyp pacjentów po zawale serca z ich rokowaniem. Stwierdził, że cyklem prac tworzących rozprawę habilitacyjną w istotny sposób poszerzyła ona współczesną wiedzę, „tworząc podstawy polskiej kardiogenetyki” i stwarzając potencjalne możliwości poprawy wyników leczenia w tej grupie chorych .

Profesor Otylia Kowal-Bielecka zwróciła uwagę na rozwojowy charakter badań, które są kontynuowane w ramach międzynarodowego konsorcjum GENIUS-CHD. Podsumowując, uznała pracę habilitacyjną za bardzo cenne opracowanie naukowe, zarówno pod względem poznawczym, jak i z klinicznego punktu widzenia.

### **Pozostały dorobek naukowy Habilitantki**

Recenzenci podkreślają spójność i konsekwencję dr Anny Szpakowicz w doborze tematów badań naukowych. Główne tematy pozostałych prac naukowych Habilitantki obejmują:

1. Związek innych czynników genetycznych z rokowaniem u chorych po zawale serca.
2. Związek parametrów klinicznych z rokowaniem po zawale serca.
3. Rolę interleukiny 6 w patogenezie chorób układu krążenia.



#### 4. Patogeneza i leczenie nadciśnienia tętniczego.

W pracach dotyczących genetyki chorób układu krążenia (nie wchodzących w skład szczególnego osiągnięcia naukowego) dr Anna Szpakowicz badała związek polimorfizmu A1/A2 genu glikoproteiny IIIa z występowaniem zawału serca i cukrzycy typu 2 oraz związek polimorfizmu rs1801133 genu MTHFR z rokowaniem po zawale serca. Jako współautor pracy wykazała, że locus 9p21 jest związany z występowaniem migotania przedsionków po zawale serca.

Poszukując parametrów klinicznych wpływających na rokowanie po zawale serca potwierdziła występowanie tzw. „paradoksu otyłości” w obserwacji odległej. Paradoksalnie, u chorych po zawale indeks masy ciała (BMI) negatywnie korelował ze śmiertelnością 5-letnią. W kolejnych pracach wykazała przydatności skal GRACE, TIMI risk score, CHA2DS2 -VASc i R2CHA2DS2-VASc oraz oznaczeń BNP i dynamiki zmian obniżonego odcinka ST (czyli tzw. lustrzanego odbicia) w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z zawałem.

Dr Anna Szpakowicz jest współautorem prac dotyczących roli interleukiny 6 w niedokrwionym mięśniu sercowym, u chorych z przewlekłą niewydolnością serca oraz u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Uczestniczyła również w cyklu badań dotyczących nadciśnienia tętniczego, w których wykazano m.in. umiarkowany efekt hipotensyjny atorwastatyny.

Recenzenci podkreślają udział Habilitantki w realizacji bardzo licznych projektów badawczych, co dowodzi wysokich umiejętności pracy w zespołach badawczych i stania na ich czele.

W uznaniu wyników pracy naukowej i dydaktycznej dr Anna Szpakowicz była wielokrotnie nagradzana. Otrzymała 5 Nagród Naukowych I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz 3 Nagrody Dydaktyczne (II i III stopnia). Ponadto jest laureatką nagrody za jeden z najwyższej ocenionych abstraktów podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Amsterdamie (Best Poster, 2013), „Nagrody za Publikację w roku 2011”-Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, stypendium w programie START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (2010 r.), stypendium doktoranckiego Naukowej Fundacji Polpharmy (2011 r.) i stypendium „L'oreal Polska dla Kobiet i Nauki” (2010 r.).



W podsumowaniu wszyscy Recenzenci wnoszą do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Na podstawie przedstawionych recenzji, autoreferatu, opisu osiągnięć naukowych oraz pozytywnego wyniku głosowania członków Komisji Habilitacyjnej stwierdzamy, że osiągnięcia dr n. med. Anny Szpakowicz spełniają kryteria określone w art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz.595 z późn. zmianami).

Podsumowując swoją opinię Komisja podkreśla niezwykle pozytywną ocenę dorobku naukowego i klinicznego oraz działalności dydaktycznej Kandydatki. W związku z powyższym Komisja zwraca się do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie dr n. med. Annie Szpakowicz stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.



Monika Karasewska-Kujawaska