

Katowice 29.04.2014r.

Prof. dr hab.n.med. Katarzyna Mizia-Stec
I Katedra i Klinika Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Ziołowa 45-47
40-635 Katowice

OPINIA

sporządzona na podstawie dokumentacji przewodu habilitacyjnego

na temat dorobku naukowego

Dr n.med. Małgorzaty Anny Knapp

adiunkta w Klinice Kardiologii

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Dr n.med. Małgorzata Anna Knapp jest absolwentką Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, który ukończyła w 1997 roku. Swoją pracę zawodową i naukową związała z Kliniką Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W jednostce tej pracuje od 1998r, najpierw na stanowisku asystenta, następnie od 2010 r. adiunkta.

Stopień doktora nauk medycznych dr Małgorzata Knapp uzyskała w 2006 roku na podstawie rozprawy pt. „Wartość prognostyczna farmakologicznych prób echokardiograficznych u pacjentów z chorobą wieńcową i upośledzoną funkcją lewej komory.” Promotorem rozprawy był prof. dr med. Włodzimierz Musiał.

Dr Małgorzata Knapp jest wszechstronnie wykształconym lekarzem, specjalistą chorób wewnętrznych (I stopień specjalizacji 2000r, II stopień specjalizacji 2005r) oraz specjalistą kardiologiem (2009). Dr M. Knapp od początku działalności klinicznej czynnie uczestniczy w pracy usługowej, naukowej i dydaktycznej realizowanej przez Pracownię Echokardiografii Kliniki Kardiologii UMwB. Posiada akredytacje i kursy z zakresu echokardiografii (nr 0114/2010) oraz Certyfikat Umiejętności Badania Echokardiograficznego (nr 439).

Współpraca z Katedrą Fizjologii istotnie wpłynęła, a wręcz zdeterminowała dalszy rozwój naukowy dr M. Knapp, którego rezultatem są starania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Cykl habilitacyjny dr Małgorzaty Knapp uwzględnia publikacje dotyczące metabolizmu sfingolipidów we krwi w zawale mięśnia sercowego. Cykl ten obejmuje 7 prac naukowych, w tym 6 prac oryginalnych i 1 poglądowa o łącznym IF 16.494, punktacji MNNiSW: 160. Zostały opublikowane w tak renomowanych czasopismach jak: *Lipids, Prostaglandins and Other Lipid Mediators, Basic Research in Cardiology*.

Prace są efektem dobrze zaplanowanej wieloletniej pracy naukowej, a ich tematyka i zakres dostosowane do aktualnej wiedzy w badanej dziedzinie, w tym osiągnięć dotychczasowych ośrodka Autorki. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem, a Jej udział w realizacji prac określany jest na 55-75%. Według szczegółowej oceny udział w realizacji cyklu obejmował: opracowanie koncepcji i planu pracy, wykonanie części klinicznej, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami, zebranie piśmiennictwa, opracowanie wniosków, opracowanie manuskryptu. Kandydatka brała udział w zasadniczych etapach tworzenia publikacji z wyjątkiem wysokospecjalistycznych badań w modelu zwierzęcym i oznaczeń biochemicznych, które stanowiły narzędzie badawcze i pozwoliły na zebranie nowatorskich wyników. Dorobek Kandydatki jest przykładem współpracy naukowej w obrębie uczelni – współpracy z Katedrą Fizjologii, która przynosi imponujące rezultaty. Współcześnie prowadzone badania naukowe muszą opierać się nowoczesnych metodach diagnostycznych, laboratoryjnych, co widzimy analizując dorobek doktor Knapp.

Prace dotyczą metabolizmu sfingolipidów w odniesieniu do choroby wieńcowej i niewydolności serca. Są to zarówno badania kliniczne jak i badania na modelu zwierzęcym.

Głównym punktem zainteresowań naukowych Kandydatki jest sfingozyno-1-fosforan (S1P), który obok ceramidu S1P jest głównym przekaźnikiem sfingolipidowym. Sfingozyno-1-fosforan, jako przekaźnik zewnątrzkomórkowy, wiąże się z receptorami błonowymi S1P (S1PR), a do jego głównych mechanizmów działania należy aktywacja proliferacji i różnicowania komórek, angiogenezy, oraz hamowanie apoptozy.

W ostatnich latach wykazano, że związek ten wywiera bardzo silny wpływ kardioprotekcyjny, co może mieć znaczenie podczas niedokrwienia i następującej po nim reperfuzji. Kandydatka te dane szczegółowo analizuje we włączonej do cyklu habilitacyjnego pracy przeglądowej.

Prace własne Autorki koncentrują się właśnie wokół problemu kardioprotekcyjnej roli S1P. Autorka w jednej z pierwszych prac (**Med. Sci Monit 2009; 15: 490-3**) weryfikowała hipotezę, czy w zawałe serca zmiany stężenia tego związku we krwi mogą skutkować zmianami siły jego działania kardioprotekcyjnego. Wykazała, że obniżenie stężenia tego związku u osób z zawałem mięśnia sercowego. Obniżeniu uległ również poziom sfinganino-fosforanu. Z kolei, poziom ceramidu, sfinganiny i sfingozyny nie uległa zmianie w przebiegu zawału. Badanie przeprowadzono w małej populacji chorych, ale miało ono nowatorski charakter, gdyż jest to pierwsza w piśmiennictwie publikacja, w której przedstawiono dane o zachowaniu się bioaktywnych sfingolipidów we krwi w przebiegu zawału mięśnia sercowego u ludzi.

Druga praca cyklu habilitacyjnego prezentuje wyniki badań na szczurach z doświadczalnym zawałem mięśnia sercowego (**Basic Res Cardiol 2012; 107: 294-307**). Oceniano wpływ zawału mięśnia sercowego na zachowanie się bioaktywnych sfingolipidów nie tylko we krwi, lecz również

w erytrocytach oraz płytkach krwi. Oczekiwano, że badanie zawartości bioaktywnych sfingolipidów w erytrocytach oraz w płytkach pozwoli określić mechanizm zmniejszenia poziomu S1P u ludzi po zawale. Autorka dokładnie opisuje metodykę badań na zwierzętach, aczkolwiek według stosownych wpisów w dokumentacji habilitacyjnej bezpośrednio nie wykonywała sekcji zwierząt.

Wykazała spadek stężenia S1P w osoczu w 1 godzinę po zawale i dalszy spadek w 6 godzinie. W 24 godzinie po zawale poziom ten wrócił do wartości kontrolnej. Równocześnie w erytrocytach miał miejsce wzrost poziomu S1P, zaś w płytkach nastąpił jego bardzo duży spadek. Wyniki te wskazywałyby, że przyczyną spadku poziomu S1P w osoczu po zawale mógł być zwiększony wychwyty związku przez erytrocyty. Zwiększone uwalnianie przez trombocyty nie równoważyło, najwidoczniej, wzrostu wychwyty przez erytrocyty. Zawal spowodował też spadek poziomu sfingozyny, sfinganiny, sfinganino-1-fosforanu i wzrost poziomu ceramidów w osoczu. Zmianom stężeń tych związków w osoczu towarzyszyły zmiany w krwinkach.

Doktor Knapp badała także aktywność kinazy sfingozynowej w erytrocytach i płytkach. Co ciekawe, wykazała, że zmiany obserwowane w erytrocytach oraz trombocytach zależne były od rodzaju podwiązanej tętnicy – zmiany metabolizmu bioaktywnych sfingolipidów we krwi były specyficzne dla podwiązania tętnicy wieńcowej.

W kolejnej pracy, również w modelu zwierzęcym, dr Knapp badała (**Lipids 2012; 47: 847-853**) zachowanie się stężeń bioaktywnych sfingolipidów, w szczególności stosunku poziomu S1P do poziomu ceramidu, w miokardium spoza obszaru niedokrwienia. Wykazała nasilenie działania proapoptycznego ceramidu i zmniejszenie działania antyapoptycznego i kardioprotekcyjnego S1P w badanym fragmencie mięśnia sercowego.

Następna praca weryfikowała zmiany w zakresie poziomów S1P i innych bioaktywnych sfingolipidów w osoczu, erytrocytach i płytkach u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego STEMI przed i po interwencji wieńcowej (**Prostaglandins and Other Lipid Mediators 2013; 106: 53-61**). Można uznać to badanie za weryfikację wcześniejszych obserwacji w modelu zawału serca u szczurów. W ocenie poziomu S1P oraz SA1P, sfingozyny, sfinganiny oraz zawartości ceramidu wykorzystano metodę wysokosprawnej chromatografii gazowo-cieczowej. W porównaniu do grupy kontrolnej, w osoczu pacjentów ze STEMI obserwowano zmniejszone stężenia S1P i SA1P przez cały okres badania, łącznie z 2-letnią obserwacją odległą. Praca ta uwzględniała także obserwacje dotyczące poziomu ceramidu w osoczu - w pierwszych dniach był porównywalny do kontroli, natomiast w 30 dniu i po 2 latach stwierdzono jego redukcję o 27%. Poziomy sfingozyny i sfinganiny nie ulegały zmianom w ciągu całego okresu trwania badania. Ww związku badano także w erytrocytach i trombocytach. W erytrocytach, ich stężenia przez okres 30 dni od rozpoznania zawału było istotnie wyższe w stosunku do odpowiednich wartości kontrolnych. W 2 lata po zawale

nastąpiła normalizacja tych wartości. W trombocytach stężenie S1P i SA1P było istotnie wyższe jedynie do 5 doby zawału, następnie ulegało normalizacji. Poziomy pozostałych sfingolipidów nie różniły się od odnośnych poziomów w grupie kontrolnej.

Dla określenia przyczyny wzrostu poziomu S1P oraz SA1P w krwinkach zbadano aktywność kinazy sfingozynowej - stwierdzono jej wzrost w erytrocytach jedynie w 5 dni, zaś w płytkach w 30 dni po zawale. Wykazano również, że zmiany uwalniania tak S1P jak też SA1P przez erytrocyty i płytki nie są przyczyną zmniejszenia stężenia tych związków w osoczu. Są to cenne informacje, które mogą być podstawą do dalszych ukierunkowanych badań.

Zainteresowania kliniczne Kandydatki podsunęły jej kolejny ciekawy kierunek badań w tematyce sfingolipidów. Tematem tym był wpływ leczenia przeciwplatekowego na sfingolipidy. Praca nad wpływem kwasu acetylosalicylowego (ASA) na poziom bioaktywnych sfingolipidów jest kolejną publikacją włączoną do cyklu habilitacyjnego (**Adv Med Sci 2013; 58: DOI: 10.2478/ams-2013-00**). Badanie prowadzono u zdrowych ochotników z zastosowaniem dwóch modeli podawania ASA. Mierzono poziom S1P, SA1P, sfingozyny, sfinganiny oraz ceramidu w osoczu, płytkach i erytrocytach. Nie stwierdzono wpływu ASA w dawce 75 mg na zawartość badanych związków w osoczu, natomiast dawka nasycająca (300mg) powodowała istotny spadek poziomu S1P i SA1P, co może wiązać się ze zmniejszeniem działania kardioprotekcyjnego S1P. ASA w dawce 75mg powodowała zwiększenie zawartości S1P, SA1P oraz ceramidu w erytrocytach. Nie obserwowano podobnego zjawiska po dawce 300 mg. Obie dawki ASA pomimo działania antyagregacyjnego nie wpłynęły istotnie na poziom badanych sfingolipidów w trombocytach. Kandydatka wyciągnęła zatem wnioski, iż stosowanie w prewencji wtórnej ASA w dawce 75mg nie wpływa na stężenie bioaktywnych sfingolipidów w osoczu. Wywiera wszakże pewien wpływ na metabolizm tych związków w erytrocytach. Jest to pierwsze doniesienie o ubocznym działaniu ASA na metabolizm sfingolipidów we krwi.

Ostatnia praca cyklu habilitacyjnego dotyczy stężeń bioaktywnych sfingolipidów u chorych z niewydolnością serca w przebiegu choroby wieńcowej i kardiomiopatii rozstrzeniowej (**Adv Med Sci 2012; 57: 100-105**). Kandydatka wykazała, że przewlekłej niewydolności lewej komory serca nie towarzyszy zmiana stężenia S1P w osoczu. Z drugiej strony w niewydolności serca stwierdza się obniżenie stężenia sfingozyny i sfinganiny w osoczu. Zatem niewydolność serca charakteryzuje się zmianą metabolizmu tylko niektórych sfingolipidów.

Cykl prac habilitacyjnych został podsumowany przez Kandydatkę 6 spójnymi nowatorskimi wnioskami, nawiązującymi do wyników powyżej przedstawionych prac.

Tematyka publikacji z poza cyklu habilitacyjnego koncentruje się wokół kilku zasadniczych problemów. Pierwszy z nich to rola testów obciążeniowych w diagnostyce i analizie ryzyka u chorych

z chorobą wieńcową. Kandydatka wykazała porównywalną wartość diagnostyczną testu z dobutaminą i dipirydamolem w prognozowaniu poprawy kurczliwości po rewaskularyzacji chirurgicznej u chorych z chorobą wieńcową i frakcją wyrzutową lewej komory < 40%. Wyniki pracy były podstawą rozprawy doktorskiej. Zostały opublikowane w formie 2 prac oryginalnych. Ciekawym tematem była ocena perfuzji spoczynkowej oraz perfuzji na szczycie obciążenia dobutaminą u chorych z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Kandydatka wykazała upośledzenie perfuzji miokardium w tej grupie.

Drugi temat to prace z zakresu nauk podstawowych określające metabolizm sfingolipidów w sercu zwierząt doświadczalnych – szczurów oraz w osoczu chorych z chorobą wieńcową.

Badano wpływ jednorazowego, długotrwałego wysiłku na metabolizm sfingolipidów w mięśniu sercowym lewej komory szczura. Wykazano, że jednorazowy, długotrwały wysiłek wpływa na funkcjonowanie sfingomielinowego szlaku transmisji sygnałów w sercu. Badano także wpływ jednorazowego wysiłku na zawartość i skład fosfolipidów w różnych typach mięśni szkieletowych wykazując, że nawet długotrwały wysiłek powoduje jedynie nieznaczne zmiany metabolizmu fosfolipidów mięśniowych, co zapewnia stabilność błon komórkowych.

Z kolei w badając osocze pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową wykazano wyższe stężenia ceramidów w tej grupie, co może mieć wpływ na progresję zmian aterosclerotycznych. Z uwagi na fakt, że zwiększony poziom ceramidów w miokardium wiąże się z nasiloną apoptozą, zwłaszcza u chorych z cukrzycą typu 2 i otyłością, oceniano wpływ poziomu ceramidów na apoptozę u otyłych z lub bez cukrzycy poddawanych operacjom kardiologicznym pomostowania aortalno-wieńcowego. Pobierano w czasie zabiegu próbki mięśnia prawego przedsionka, w którym oceniano zaawansowanie fragmentacji DNA jako wykładnika apoptozy. Wykazano największe nasilenie apoptozy w próbkach mięśnia prawego przedsionka u otyłych chorych z cukrzycą.

Kolejne dwa tematy badawcze to ultrasonograficzna ocena zmian miażdżycowych w tętnicach obwodowych oraz znaczenie BNP u chorych z zawałem mięśnia sercowego. Kandydatka jako członek zespołu badawczego oceniała przydatność kliniczną pomiarów grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa (IMT). Wartość IMT analizowano w odniesieniu do różnych danych, np. zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i pozawieńcowych, czy wskaźników biochemicznych, takich jak adiponektyna. Z kolei współpraca z innym zespołem zaowocowała pracami na temat BNP w zawałe serca – potwierdzono znaczenie prognostyczne tego markera. Stężenie BNP okazało się mieć większe znaczenie prognostyczne niż takich markerów, jak apelin. Z kolei prace nad atorwastatyną wykazały jej pośrednie działanie hipotensyjne niezależne reakcji od przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych.

Podsumowując dorobek naukowy dr Małgorzaty Knapp - liczy on aż 66 prac naukowych o łącznej wartości IF 54.258, MNiSW 742 punkty, w tym 30 prac oryginalnych (IF 48.113), 7 prac poglądowych, 21 prac kazuistycznych, 8 rozdziałów w podręcznikach oraz 2 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism. Wśród prac oryginalnych są 24 prace z IF (dr Knapp jest pierwszym autorem 6 prac – wszystkie włączone do cyklu habilitacyjnego) oraz 6 prac bez IF (dr Knapp jest pierwszym autorem 1 pracy).

Inne dane bibliometryczne: indeks cytowań wg bazy Web of Science 123, indeks Hirscha: 8.

Dr Małgorzata Knapp brała udział w realizacji **13 projektów badawczych**: w 3 jako kierownik projektu, w 1 jako główny wykonawca, w pozostałych jako wykonawca projektu. Wśród wymienionych była współwykonawcą 1 projektu KBN i 1 projektu NCN.

Habilitantka może poszczycić się szeregiem **wyróżnień naukowych** – 5 prac naukowych prezentowanych na zjazdach krajowych było wyróżnianych.

Za pracę naukową była **czterokrotnie wyróżniana przez JM Rektora** : Zespołowa Nagroda Naukowa I stopnia za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2006/2007 i 2010/2011, oraz II stopnia za osiągnięcia naukowe w latach 2006/2007 i 2009/2010.

Działalność dydaktyczna

Działalność dydaktyczna dr Małgorzaty Knapp jest typowa dla nauczyciela akademickiego. Kandydatka prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów III i IV roku Wydziału Lekarskiego oraz II i III roku elektroradioterapii Wydziału Nauk o Zdrowiu. Jest koordynatorem nauczania na kierunku lekarskim. Dr Knapp jest promotorem 1 pracy licencjackiej i 1 magisterskiej studentek rehabilitacji WNZ; recenzowała także prace studentów WNZ. Jest kierownikiem specjalizacji z kardiologii 1 osoby. Działalność dydaktyczna dr Małgorzaty Knapp była wyróżniana – otrzymała Indywidualną Nagrodę Dydaktyczną Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (2011).

Działalność lekarska i organizacyjna

Obok działalności naukowej koncentrującej się wokół nauk podstawowych w kardiologii dr Małgorzata Knapp jest kardiologiem klinicystą. Od lat zajmuje się echokardiografią. Czynnice uczestniczy w konferencjach szkoleniowo-naukowych Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Była współorganizatorem XIII Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Echokardiografii PTK w Białymstoku oraz współorganizatorem i wykładowcą kursów doskonalących z zakresu echokardiografii na terenie Województwa Podlaskiego w latach 2009-2013.

Dr Małgorzata Knapp jestem członkiem Towarzystwa Internistów Polskich, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK; Sekcja Echokardiografii oraz Sekcja Wad Wrodzonych Serca) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC).

Podsumowanie:

Dr Małgorzata Knapp posiada duży i spójny dorobek naukowy, a jego łączna wartość wyrażona współczynnikiem oddziaływania IF 54.258 spełnia warunki ubiegania się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitacyjnego. Cykl prac habilitacyjnych poświęcony badaniom podstawowym nad rolą sfingolipidów w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego w patogenezie miażdżycy ma znamiona osiągnięcia naukowego i jest cennym uzupełnieniem piśmiennictwa światowego. Kandydatka jest dojrzałym naukowcem, który opanował umiejętności prowadzenia pracy naukowo-badawczej i ma zdolności pracy zespołowej.

Biorąc pod powyższe argumenty popieram wniosek o dopuszczenie dr.n.med. Małgorzaty Knapp do dalszego etapu przewodu habilitacyjnego.

