

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Lublin 23.05.2023

OCENA

OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

dr Joanny Sikory pt. " Wpływ lewosimendanu na aktywność płytek krwi i układu krzepnięcia"

Lewosimendan zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego poprzez zwiększenie wrażliwości miocytów na wapń i wywołuje rozszerzenie naczyń. Ten efekt jest wykorzystywany w leczeniu niewydolności serca, a ostatnio też wykazano zmniejszenie śmiertelności u pacjentów otrzymujących terapię ECMO. Znany jest wpływ lewosimendanu na agregację płytek krwi. Preinkubacja ze wszystkimi rozcieńczeniami lewosimendanu istotnie hamowała agregację płytek indukowaną przez ADP i kolagen. Lewosimendan hamował również istotnie wtórną falę agregacji płytek indukowaną przez ADP. Wyniki wykazały, że istnieje związek pomiędzy stężeniem lewosimendanu a hamowaniem agregacji płytek krwi. Oceniane osiągnięcie naukowe dr n. med. Joanny Sikory kompleksowo uzupełnia aktualny stan wiedzy dotyczący lewosimendanu.

Dr n. med. Joanna Sikora jest adiunktem w Katedrze Transplantologii i Chirurgii Ogólnej oraz kierownikiem zespołu naukowo-dydaktycznego Biotechnologii Eksperymentalnej Katedry Transplantologii i Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy. Łączna wartość punktacji dorobku naukowego KBN/MNiSzW wynosi 1875, wartość wskaźnika IF: 111,815. Liczba cytacji (wg Web of Science): 361, a Index H (Web of Science): 9.

Dr n. med. Joanna Sikora dyplom magistra uzyskała w 2013, po zakończeniu studiów magisterskich na kierunku biotechnologia. W 2015 roku uzyskała dyplom doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „ocena fluorescencji kolagenu oraz produktów jego degradacji u pacjentów po zawale serca”;

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

promotorem pracy był prof. dr hab. Jacek Kubica. Od 2014 do 2016 pracowała jako asystent naukowo-dydaktyczny w Katedrze i Zakładzie Biochemii, CM UMK, później w latach 2016-2019 jako kierownik Pracowni Biotechnologii w Katedrze Farmakologii i Terapii, CM UMK.

Przedstawiona do oceny monografia omawia w pierwszej części badań – badania pilotażowe mające na celu ocenę wpływu lewosimendanu oraz jego metabolitów OR-1896 OR-1855 na funkcję płytek krwi w układzie *in vitro*. Analizowano krew żylną dwóch grup pacjentów z chorobą wieńcową w postaci dławicy piersiowej niestabilnej przyjmujących leki przeciwplatekcyjne w monoterapii lub podwójnej terapii przeciwplatekowej kwas acetylosalicylowy oraz kłopidogrel. W części szczegółowej badań określono wpływ lewosimendanu oraz jego metabolitów OR-1896 i OR-1855 na poszczególne elementy układu krzepnięcia i płytek krwi w układzie *in vivo* w grupie pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca.

Celem prowadzonych badań była:

- a) ocena reaktywności płytek krwi na podstawie inhibicji receptorów dla agonisty ADP, AA, kolagenu, trombiny (poprzez receptor PAR-1), ristocetyny zależnej od AWF metodą agregometrii impedancyjnej;
- b) ocena reaktywności płytek krwi na podstawie oceny stopnia fosforylacji białka VASP;
- c) ocena wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia testem kaolinowym przy użyciu tromboelastografii TEG5000;
- d) ocena reaktywności płytek krwi na podstawie testu do mapowania płytek krwi z użyciem agonistów AA i ADP przy użyciu tromboelastografii TEG5000;
- e) ocena formowania skrzepu *ex vivo* przy użyciu mikrochipów opłaszczonych czynnikiem tkankowym i kolagenem z wykorzystaniem analizatora T-TAS.

Wyniki badań *ex vivo* pokazują, że dodanie lewosimendanu działa hamująco na funkcję płytek niezależnie od ich wstępnego zahamowania przy użyciu farmakoterapii *in vivo*. Przy zastosowaniu agregometrii optycznej wykazano, że lewosimendan hamował wtórną falę agregacji płytek krwi indukowaną przez ADP. Lewosimendan może więc zapobiegać wtórnej fazie agregacji

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

indukowanej przez ADP. Może także powodować wyczerpanie czynnościowe płytek krwi w wyniku przedłużonej indukcji reakcji uwalniania lub zaburzać uwalnianie płytek przez hamowanie przekazywania sygnału przez płytki. Zaprojektowane badanie wskazało ponadto, że nie tylko lewosimendan, ale także jego aktywne metabolity, które utrzymują się we krwi pacjenta znacznie dłużej niż sam lek (do 80 h od zakończenia infuzji), mają działanie hamujące płytki krwi w warunkach *in vitro*. Mechanizmy płytkowe są najbardziej wrażliwe na lewosimendan. Ze względu na inny szlak aktywacji płytek krwi na agregację płytek krwi indukowaną kolagenem nie wpływają lub wpływają w mniejszym stopniu czynniki zmieniające stężenie cAMP.

Potencjalnym mechanizmem działania przeciwaagregacyjnego lewosimendanu może być zmiana homeostazy wapnia, co hamuje wzrost wewnątrzkomórkowego wapnia poprzez zatrzymanie napływu wapnia z przestrzeni zewnątrzkomórkowej lub zmniejszenie mobilizacji wapnia z wewnątrzpłytkowych magazynów i/lub zwiększenie zdolności kalmoduliny do wiązania wapnia, co prowadzi do hamowania płytek krwi poprzez wzrost ilości cAMP w płytkach krwi.

Większość opisywanych badań została opublikowana w czasopiśmie z listy JCR (dr Joanna Sikora występowała jako pierwszy autor w 6 publikacjach o sumarycznym IF = 26,86, jako współautor ze znacznym udziałem w publikacjach: jako 2. autor w 8 publikacjach z sumarycznym IF = 24,22 oraz jako 3. autor w 8 publikacjach z sumarycznym IF = 46,78). Świadczy to niewątpliwie o wysokim poziomie naukowym osiągnięcia. Dorobek naukowy, który stanowi część osiągnięcia został nagrodzony w 2016 Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, I stopnia, za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w 2015 roku. W latach 2021 i 2022 kandydatka uzyskała stypendia Rektora za wysoko punktowane publikacje.

Dr Joanna Sikora kierowała projektami badawczymi finansowanymi ze środków statutowych, min.: Projektem CRUSHED pt.: „Ocena wpływu rozkruszenia tabletki tikagreloru na farmakokinetykę działanie przeciwplatek tikagreloru oraz jego metabolitu (AR-C124910XX) u pacjentów z ostrym zawałem serca” oraz projektem METHAMORPHOSIS pt.: „Ocena wpływu

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

metoklopramidu na farmakokinetykę i działanie przeciwplatekcyjne tikagreloru oraz jego metabolitu (AR-C124910XX) u pacjentów z ostrym zawałem serca, którzy otrzymali morfinę”.

W realizacji projektów współpracuje z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych. W ramach projektów współpracowała z naukowcami z następujących ośrodków:

- Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria
- Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria
- Inova Center for Thrombosis Research and Drug Development, Inova Heart and Vascular Institute, Fairfax, USA.

Podsumowując należy podkreślić istotne znaczenie naukowe osiągnięcia, bardzo dobry międzynarodowy dorobek i wyróżniającą się postawę naukową Kandydatki. Uważam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe spełnia warunki określone w art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. ustawy z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy o dopuszczenie dr Joanny Sikory do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos
Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie