

PROF. DR HAB. N. MED. Tomasz Roleder  
ODDZIAŁ KARDIOLOGII  
WOJEWODZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W WROCŁAWIU  
UL. KAMINSKIEGO 73S 51-124 WROCŁAW

Wrocław, 29 lipca 2021 r.

### **Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Tomasz Wójcik**

#### **„Ocena wpływu polimorfizmu genów ABCB1 i CYP2C19 na metabolizm klopidogrelu u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym”**

Choroba wieńcowa stanowi istotny problem epidemiologiczny będąc jedną z najczęstszych przyczyn chorobowości i śmiertelności krajów rozwiniętych. Wprowadzenie angioplastyki wieńcowej istotnie poprawiło rokowanie pacjentów z chorobą wieńcową. W przezskórnym leczeniu wieńcowym powszechnie wykorzystuje się steny naczyniowe. Interwencja wieńcowa wiąże się koniecznością stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego. Obok stosowanego od lat kwasu acetylosalicylowego stosowane są 3 leki przeciwplatekowe klopidogrel, prasugrel i ticagrelol. Prasugrel i ticagrelol jest przede wszystkim stosowany w terapii ostrych zespołów wieńcowych, z kolei klopidogrel jest lekiem stosowany w terapii stabilnej choroby wieńcowej, a także w ostrym zespole wieńcowym u pacjentów, którzy mają jednocześnie wskazania do stosowania terapii przeciwkrzepliwej. Wieloletnie doświadczeń pokazało, że metabolizm klopidogrelu, może ograniczać jego działanie. Jako prolek klopidogrel podlega szeregu przemian z wykorzystaniem enzymów cytochromu P450 (m. in. CYP2C19). Ponadto klopidogrel podlega absorpcji w jelicie, której skuteczność regulowana jest aktywnością p-glikoproteiny (P-GP). Mutacja genu kodującego białko ABCB1 w locus

genu 3435 C>T prowadzi do wzmożonej aktywności P-GP i tym samym zmniejszeniem absorpcji kłopidogrelu z przewodu pokarmowego. Zatem mutacje białek ABCB1 i CYP2C19 mogą przyczyniać się do nieprawidłowej reakcji pytek krwi na stosowanie kłopidogrelu.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Tomasz Wójcika jest ambitnym projektem mającym na celu analizę dystrybucji polimorfizmu genów kodujących białka ABCB1 i CYP2C19 w populacji pacjentów Dolnego Śląska leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego.

Rozprawa składa się z cyklu 3 prac dotyczących dystrybucji polimorfizmu białek CYP2C19 i ABCB1 u pacjentów stosujących kłopidogrel. We wszystkich 3 pracach lek. Tomasz Wójcik jest pierwszym autorem prac:

1. **Wójcik T**, Szymkiewicz P, Wiśniewski J, et al. Distribution of polymorphisms in the CYP2C19 and ABCB1 genes among patients with acute coronary syndrome in Lower Silesian population. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(12):1621-1626. Doi:10.17219/acem/110322 **IF 1.514**
2. **Wójcik T**, Szymkiewicz P, Ściborski K, et al. Original and generic clopidogrel: A Comparison of antiplatelet effects and active metabolite concentrations in patients without polymorphisms in the ABCB1 gene and the allele variants CYP2C19\*2 and \*3. *Adv Clin Exp Med*. 2021; 30 (5):485-489. Doi:10.17219/acem133811 **IF 1.514**
3. **Wójcik T**, Karolko B, Wiśniewski J, et al. The Influence of acute coronary syndrome on the levels of clopidogrel active metabolite and platelet inhibition in patients with and without CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms. *Advances in Interventional Cardiology*, 2/2021 doi:10.5114/aic.2021.106894 **IF 1.347**

Prezentację opublikowanych prac poprzedza wstęp w którym doktorant omówił metabolizm klopidoogrelu w aspekcie polimorfizmu genetycznego, a także przedstawił przesłanki przeprowadzonych badań . Wstęp jest napisany w jasny i kompetentny sposób, a jego konstrukcja ułatwia czytającemu zrozumienie cele badań będące podstawą dysertacji. Sposób w jaki Doktorant omawia wymienione zagadnienia świadczy o jego świetnej znajomości tematu.

Założenia i cele prac zostały sformułowane w sposób jasny i logiczny. Celami podstawowymi prac były:

- 1) ocena częstości występowania polimorfizmu genów ABCB i CYP2C19 w badanej populacji;
- 2) ocena wpływu polimorfizmu genów ABCB1 i CYP2C19 na skuteczność terapii klopidoogrelem u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowych ;
- 3) określenie potencjalnych różnic w stężeniu aktywnej formy klopidoogrelu u pacjentów z różnymi typami ostrych zespołów wieńcowych
- 4) Określenie potencjalnych różnic stężenia aktywnej formy klopidoogrelu po zastosowaniu preparatów generycznych klopidoogrelu w porównaniu z jego formą oryginalną.

Metodyka prac została opisana w sposób jasny i wyczerpujący. Opis metodyki w przedstawionych pracach pozwala na powtórzenie analiz. Badania uzyskały aprobatę Komisji Bioetyki. Metodyka analiz została poprawnie zaplanowana, obejmuje uznane metody statystyczne.

Wyniki w pracach zostały opisane w sposób jasny i wyczerpujący. Ryciny są starannie wykonane i zawierają wszystkie konieczne informacje. Do analizy wyników użyto właściwych metod statystycznych.

W pracy **Wójcik T**, Szymkiewicz P, Wiśniewski J, et al. Distribution of polymorphisms in the CYP2C19 and ABCB1 genes among patients with acute coronary syndrome in Lower Silesian population. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(12):1621-1626. Doi:10.17219/acem/110322 **IF 1.514** doktorant wykazał powszechność występowania polimorfizmu genu ABCB1 w analizowanej grupie z blisko 58% odsetkiem heterozygot i 26% homozygot mutacyjnych. Ponadto u 26% pacjentów stwierdzono nosicielstwo co najmniej jednego allelu mutacyjnego CYP2C19\*2. Odsetek osób słabo metabolizujących klopidogrel określono na 18%. Wyniki przedstawionego badania odpowiadają na postawione pierwsze dwa cele rozprawy doktorskiej

W pracy **Wójcik T**, Szymkiewicz P, Ściborski K, et al. Original and generic clopidogrel: A Comparison of antiplatelet effects and active metabolite concentrations in patients without polymorphisms in the ABCB1 gene and the allele variants CYP2C19\*2 and \*3. *Adv Clin Exp Med*. 2021; 30 (5):485-489. Doi:10.17219/acem133811 **IF 1.514** doktorant wykazała brak różnic działania różnych preparatów klopidogrelu u pacjentów bez polimorfizmu genu ABCB1 CYP2C19\*2 i \*3. Wyniki badania odpowiadają na przedstawiony ostatni cel rozprawy doktorskiej.

Z kolei w pracy **Wójcik T**, Karolko B, Wiśniewski J, et al. The Influence of acute coronary syndrome on the levels of clopidogrel active metabolite and platelet inhibition in patients with and without CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms. *Advances in Interventional Cardiology*, 2/2021 doi:10.5114/aic.2021.106894 **IF 1.347** doktorant wykazał brak różnic w działaniu klopidogrelu u pacjentów z STEMI i NSTEMI w stosunku do grupy kontrolnej jaką stanowili pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową, niezależnie od obecności polimorfizmu genu

ABCB1 oraz CYPC19. Przedstawione wyniki odpowiadają na przedstawiony trzeci cel przedstawionej rozprawy doktorskiej

W dyskusji poszczególnych omówiono wyniki w kontekście aktualnego piśmiennictwa. Doktorant wykazał się bardzo dobrą znajomością tematu, a sposób prowadzenia dyskusji w pracach jest systematyczny, co ułatwia ich czytanie. Doktorant sformułował cztery wnioski w pracach, które odpowiadają na pytania postawione w celach rozprawy doktorskiej. Zaproponowane wnioski są spójne z wynikami analiz i prawidłowo sformułowane.

W mojej opinii prace będące podstawą przewodu doktorskiego zostały bardzo dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Wartość poznawcza i praktyczna prac jest bardzo duża. Podsumowując stwierdzam, że oceniana rozprawa spełnia warunki określone w Art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) związku z czym pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady z wnioskiem o dopuszczenie lek. Tomasza Wójcika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łączę wyrazy szacunku,

*Tomasz Rebeczka*