

**OPINIA KOMISJI HABILITACYJNEJ, POWOŁANEJ PRZEZ
CENTRALNĄ KOMISJĘ DO SPRAW STOPNI I TYTUŁÓW W DNIU
15 KWIETNIA 2013 ROKU, W SPRAWIE POSTĘPOWANIA O
NADANIE DR N. MED. PIOTROWI MUSIAŁKOWI STOPNIA
NAUKOWEGO DOKTORA HABILITOWANEGO.**

Komisja habilitacyjna w składzie:

- 1. Prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski – przewodniczący komisji**
- 2. Dr hab. med. Jacek Legutko – sekretarz komisji**
- 3. Prof. dr hab. med. Jarosław Drożdż – recenzent**
- 4. Prof. dr hab. med. Maciej Lesiak – recenzent**
- 5. Prof. dr hab. med. Andrzej Surdacki – recenzent**
- 6. Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior – członek komisji**
- 7. Prof. dr hab. med. Leszek Bryniarski – członek komisji**

W związku z wnioskiem o nadanie dr n. med. Piotrowi Musiałowi stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych komisja habilitacyjna przedstawia zbiorczą ocenę w oparciu o dostarczoną dokumentację obejmującą zestaw załączników, w tym m.in. wniosek do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 10.02.2013 o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, autoreferat, odpis dyplomu doktora nauk medycznych wraz z uwierzytelnionym tłumaczeniem i zaświadczeniem o nostryfikacji w Polsce, wykaz opublikowanych prac naukowych z określeniem tzw. wkładu własnego, oraz analizę bibliometryczną tych publikacji oraz recenzje dorobku naukowego, opracowaną przez recenzentów powołanych przez Centralną Komisję do Spraw stopni i Tytułów:

Prof. dr hab. Jarosław Drożdż – recenzent

Prof. dr hab. med. Maciej Lesiak – recenzent

Prof. dr hab. med. Andrzej Surdacki – recenzent

Część ogólna

Doktor n. med. Piotr Musiałek jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z roku 1993. Jak podkreśla w swojej recenzji prof. Jarosław Drożdż w okresie studiów wielokrotnie otrzymywał stypendium naukowe Ministra Zdrowia za wyniki w nauce, aktywnie pracował w Studenckich Kołach Naukowych zdobywając nagrody na Ogólnopolskich Studenckich Konferencjach Naukowych, dwukrotnie przebywał na stażach szkoleniowych w renomowanym *Karolińska Institute* w Sztokholmie a studia ukończył z jedną z najwyższych ocen na roku. Prof. Andrzej Surdacki zwraca uwagę na zaszczytny komentarz Prof. Leszka Ceremużyńskiego, Redaktora Naczelnego Kardiologii Polskiej za pracę studencką opublikowaną w tym czasopiśmie w 1994 roku, w której Kandydat był pierwszym autorem.

W roku 1994 dr n. med. Piotr Musiałek został zatrudniony w Oddziale Klinicznym Chorób Serca i Naczyń Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im Jana Pawła II, kierowanym przez Prof. Wiesławę Tracz, początkowo na stanowisku młodszego asystenta. W latach 1994-1995 przebywał na stypendium podyplomowym University of Oxford Queen's College & John Radcliffe Hospital Dept. of Cardiovascular Medicine uzyskanym w ramach postępowania konkursowego British Foreign Office and Soros Foundation Scholarship. Prof. Drożdż i prof. Lesiak podkreślają, że w roku 1998 dr n. med. Piotr Musiałek zdobył prestiżowe, 4. letnie stypendium University of Oxford Joan Mott Cardiovascular Fellowship, gdzie w roku 1999 obronił rozprawę doktorską: „Nitric oxide and cardiac pacemaking”, której promotorami byli Prof. Barbara Casadei i Prof. David Paterson, uzyskując tytuł: Doctor of Philosophy.

Od 2000 roku do chwili obecnej dr n. med. Piotr Musiałek pracuje w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, obecnie na stanowisku adiunkta. Tu uzyskał kolejne stopnie specjalizacji z chorób wewnętrznych w 2002 roku i 2007 roku, oraz z kardiologii, w 2012 roku. Od stycznia 2013 roku realizuje program specjalizacyjny z angiologii.

Szczególnym polem działalności klinicznej dr n. med. Piotra Musiałka jest kardiologia interwencyjna w zakresie tętnic wieńcowych, tętnic obwodowych, a szczególnie-tętnic szyjnych. Pracując w Klinice prowadzonej przez znakomitych kardiologów Prof. Wiesławę Tracz a w chwili obecnej Prof. Piotra Podolca, pod kierunkiem wybitnych specjalistów: Prof. Piotra Pieniążka, Prof. Tadeusza Przewłockiego oraz Prof. Krzysztofa Żmudki, zdobył uznanie, jako ekspert w dziedzinie przezskórnej rewaskularyzacji. Jako pierwszy operator wykonał samodzielnie ponad 2500 zabiegów angioplastyki wieńcowej, ponad 500 zabiegów

angioplastyki tętnic obwodowych, w tym ponad 350 angioplastyk tętnic szyjnych z zastosowaniem wszystkich typów neuroprotekcji.

Praca naukowa i badawcza:

Dorobek naukowy dr n. med. Piotra Musiałka obejmuje łącznie 59 prac opublikowanych w czasopismach recenzowanych, w tym 35 publikacji oryginalnych o łącznym współczynniku wpływu (impact factor - IF) wynoszącym 91,785, 8 opisów przypadków klinicznych (IF 8.628), 4 prace pogładowe, 4 listy do redakcji czasopism (IF=20.423), oraz 2 rozdziały w podręcznikach. Sumaryczny impact factor wszystkich publikacji naukowych opublikowanych w pełnej wersji wynosi 120.836, liczba cytowań 499 a współczynnik Hirscha- 10.

Profesor Maciej Lesiak stwierdza w swojej recenzji, że dorobek naukowy dr n. med. Piotra Musiała jest imponujący. Z kolei Prof. Jarosław Drożdż zwraca uwagę na wysoką średnią liczbę cytowań artykułów, których pierwszym autorem jest dr n. med. Piotr Musiałek, wynoszącą niemal 19 na jedną publikację oraz podkreśla fakt, iż rozległy dorobek naukowy Kandydata stanowi konsekwencję jego zainteresowań klinicznych i cechuje się zarówno wysoką wartością naukową, jak i praktyczną.

Wszyscy Recenzenci zwracają uwagę na trzy główne nurty badawcze Kandydata nie związane z Osiągnięciem Naukowym będącym podstawą przyznania tytułu doktora habilitowanego:

1. odkrycie stymulującego wpływ tlenu azotu na generację spontanicznego rytmu serca, oraz identyfikacja nowego szlaku przekaźników w sercu,
2. szczegółowa ocena wielkości i charakteru zwężeń tętnicy szyjnej.
3. ocena roli zabiegów endowaskularnych w leczeniu chorych z miażdżycą tętnic łuku aorty

Ad. 1

w ramach realizacji nowatorskiego projektu badawczego w ramach studiów doktoranckich na Uniwersytecie w Oxfordzie w Wielkiej Brytanii w latach 1995-1999 dr n. med. Piotr Musiałek wykazał istnienie bezpośredniego, niezależnego od układu autonomicznego stymulującego wpływu tlenu azotu na generację spontanicznego rytmu serca, oraz zidentyfikował nowy szlak przekaźników w sercu tzw. „the NO-If signalling pathway”. Profesor Andrzej Surdacki podkreśla, iż punktem wyjścia dla tego odkrycia była samodzielna obserwacja Kandydata. Kolejne projekty naukowe pozwoliły na zbadanie znaczenia in vivo tonicznego efektu endogennego tlenu azotu na czynność węzła zatokowego. Powyższe zagadnienia były

podstawą publikacji w Circulation Research, Cardiovascular Research oraz Journal of Molecular and Cellular Cardiology w latach 1997-2000 oraz doprowadziły do uzyskania szeregu nagród i wyróżnień (m.in. 1997 British Cardiac Society Young Investigator Award).

Ad. 2

Począwszy od 2002 roku dr med. Piotr Musiałek badał i wykorzystywał w praktyce klinicznej ultrasonografię wewnątrznaczyniową tętnic szyjnych. Początkowo ta metoda wydawała się mieć zastosowanie dla identyfikacji stopnia zwężenia w zmianach granicznych oraz oceny restenozy w obrębie stentów wewnątrznaczyniowych. Dokonując porównania wyników analiz stopnia zwężenia w licznych metodach diagnostycznych wykazał praktyczne aspekty poszczególnych metod i ich zdolność do kwalifikacji do terapii interwencyjnej. Ważnym praktycznym wynikiem prowadzonych prac było ilościowe określenie błędu ultrasonografii dopplerowskiej wywołanego współistnieniem zwężenia w tętnicy szyjnej po stronie przeciwnej.

Kolejne prace badawcze wykazały potencjał powyższej metody w charakterystyce tkanek obszaru zwężenia w ramach tzw. wirtualnej histologii. Dr n med. Piotr Musiałek opracował szereg nowych parametrów ilościowej oceny blaszki miażdżycowej uzyskanych nową techniką badawczą. Bardzo istotnym praktycznym elementem realizowanych badań jest propozycja modyfikacji dotychczasowej klasyfikacji morfologii zwężeń tętnic szyjnych poprzez wykorzystanie wirtualnej histologii. Habilitant opracował algorytm analizy blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej za pomocą wirtualnej histologii, co otworzyło drogę do badania CRACK-VH.

Ad. 3

Dr med. Piotr Musiałek prowadził badania nad miejscem zabiegów endowaskularnych w leczeniu chorych z miażdżycą tętnic łuku aorty; odegrał istotną rolę w opracowaniu algorytmu badania TARGET-ACS ukierunkowanego na optymalizację postępowania w trakcie stentowania tętnic szyjnych.

Ocena osiągnięcia naukowego, jako podstawy nadania tytułu doktora habilitowanego

Podstawą do ubiegania się przez dr med. Piotra Musiałka o stopień doktora habilitowanego jest cykl pięciu monotematycznych publikacji wskazanych jako **Osiągnięcie Naukowe**, stosownie do art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) – zatytułowane „*Optymalizacja przezwieńcowej transplantacji komórek progenitorowych w zawale serca, oraz określenie obszaru i determinant wczesnego zasiedlenia miocardium*”.

Podstawowym zadaniem prowadzonych badań było poszerzenie wiedzy na temat możliwości i sposobu transplantacji komórek progenitorowych u pacjentów z ostrym zawałem serca celem poprawy ich rokowania klinicznego.

W pracy zatytułowanej: „*Transcoronary stem cell delivery using physiological endothelium-targeting perfusion technique: The rationale and a pilot study involving a comparison with conventional over-the-wire balloon coronary occlusions in patients after recent myocardial infarction*”, opublikowanej na łamach Kardiologii Polskiej w roku 2006, badaniu poddano 11 pacjentów w wieku 41-72 lat, z rozległym zawałem serca ściany przedniej (EF \leq 45%) leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową, których w 6-9 dobie zawału losowo przydzielono do dowieńcowego podania autologicznych komórek mononuklearnych szpiku kostnego jedną dwóch metod: metodą konwencjonalną za pomocą standardowego cewnika OTW lub poprzez specjalny cewnik perfuzyjny z otworami bocznymi (SH-PC). Badanie to, w nowatorski sposób zwróciło uwagę, że często stosowana technika OTW, przynajmniej u części chorych może wiązać się z niekorzystnymi efektami mogącymi wpływać także na bezpieczeństwo metody. Praca wykazała natomiast, że metoda perfuzyjna jest skuteczna i może stanowić bezpieczniejszą alternatywę dla techniki OTW.

Druga praca cyklu, zatytułowana: „*Visualization of early engraftment of transcoronary-applied CD34+ cells in the infarct border-zone*”, dotyczyła problem obrazowania strefy wczesnego zasiedlenia komórek progenitorowych w sercu w odniesieniu do lokalizacji obszaru „nieodwracalnego” uszkodzenia i strefy granicznej zawału serca. Badanie wykazało przydatność integracji scyntygrafii perfuzyjnej serca z zastosowaniem technetu ze scyntyfacją znakowanych komórek (^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -extametazime), z zastosowaniem subpopulacji komórek mononuklearnych CD34+. Wybór tych właśnie komórek podyktowany był doniesieniami sugerującymi ich większą aktywność pro-regeneracyjną oraz lepszym wychwytem sercowym w porównaniu do nieselekcjonowanych komórek mononuklearnych. Innowacyjność badania polegała na zestawieniu obrazów perfuzji lewej komory serca ze scyntyfacją znakowanych komórek (^{99m}Tc -extametazime). Wyniki sugerowały preferencyjną retencję komórek w strefie granicznej uszkodzenia zawałowego. Był to istotny postęp w porównaniu do wcześniejszych badań w innych ośrodkach.

W publikacji zatytułowanej: „*Early myocardial engraftment of autologous CD34+ cells administered transcoronary via a physiological cell-delivery system*”, publikowanej w roku

2008 w *European Journal of Nuclear Medical and Molecular Imaging* Habilitant badał zastosowanie kliniczne nowego cewnika perfuzyjnego skonstruowanego specjalnie do przezwieńcowej transplantacji komórek macierzystych. Badanie to, wskazało na możliwość około dwukrotnie większej skuteczności techniki perfuzyjnej, w porównaniu do klasycznej techniki OTW. Dodatkowym nowatorstwem pracy było zademonstrowanie trójwymiarowej fuzji obrazów perfuzji mięśnia lewej komory z obrazami retencji znakowanych komórek CD34+. Podobnie jak w pracy poprzedniej obrazy te sugerowały preferencyjne gromadzenie znacznika komórek w strefie granicznej uszkodzenia zawałowego.

Niezwykle ciekawie prezentuje się badanie opublikowane w roku 2011 w *Journal of Nuclear Cardiology*, zatytułowane: *“Randomized transc coronary delivery of CD34+ cells with perfusion versus stop-flow method in patients with recent myocardial infarction: Early cardiac retention of 99mTc-labeled cells activity”*. Badaniem objęto 34 kolejnych pacjentów z rozległym zawałem ściany przedniej leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z wszczepieniem stentu, przydzielonych losowo do grup, w których podanie komórek odbywało się techniką OTW lub SH-PC. Do oceny obszaru sercowej retencji komórek stosowano trójwymiarową tomografię SPECT. Wyniki wskazywały na brak różnicy w skuteczności obu technik w dostarczaniu komórek chorym po niedawnym zawałe serca. Nowatorstwem badania było wykazanie, w sposób randomizowany, porównywalnej skuteczności metod OTW i SH-PC (co oznacza brak konieczności czasowej okluzji tętnicy dozawałowej), przy zachowaniu większego bezpieczeństwa metody perfuzyjnej (rzadsze występowanie bólu i niekorzystnych zmian w zapisie EKG oraz mniejsza skłonność do groźnych arytmii). Ponadto zapis fuzji obrazów SPECT wykazał ograniczenie sygnału komórek do strefy zachowanej perfuzji wokół tzw. strefy ‘no-flow’, sugerując, że wychwytywanie komórek może być ograniczony do żywotnego obszaru mięśnia wokół ogniska zawału. Oznacza to, że obszar dokonanego zawału wydaje się być w znacznym stopniu niedostępny dla podawanych komórek.

W ostatniej pracy z tego cyklu: *“Infarct size determines myocardial uptake of CD34+ cells in the peri-infarct zone: Results from a study of 99mTc-extamatazime-labeled cells visualization integrated with cardiac magnetic resonance infarct imaging”*, opublikowanej “online” w piśmie *Circulation: Cardiovasc Img* w 2012 roku, Habilitant dokonuje dalszej analizy zagadnienia transplantacji komórek progenitorowych, rozszerzając metody o badanie rezonansu magnetycznego (cMRI) celem dokładniejszej oceny wielkości uszkodzenia zawałowego. Badaniem objęto 31 chorych, z rozległym zawałem serca ściany przedniej

leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową. Ponadto oceniono także efektywność znakowania komórek stosując różne czasy ich inkubacji ze znacznikiem, oraz potencjalny wpływ znakowania na ich zdolność komórek do migracji. Zastosowano także, po raz pierwszy w świecie, fuzję trójwymiarowego obrazowania uszkodzenia zawałowego w cMRI z trójwymiarową wizualizacją komórek w badaniu SPECT. Wyniki pracy wykazały, że najważniejszym determinantem wczesnej retencji komórek jest wielkość uszkodzenia zawałowego. Ponadto integracja obrazów cMRI/SPECT potwierdziła, opisany w poprzedniej publikacji, preferencyjny wychwyt komórek w strefie okołozawałowej. Nowatorstwo badania polegało na wykazaniu, że to wielkość uszkodzenia zawałowego, a nie jak się wcześniej wydawało stopień uszkodzenia lewej komory oceniany za pomocą oznaczenia frakcji wyrzucania lewej komory, jest najbardziej wiarygodnym wyznacznikiem wczesnego zasiedlania strefy okołozawałowej przez podawane komórki.

Wymienione prace, których dr n. med. Piotr Musiałek był pierwszym autorem publikowane były w latach 2006 – 2012. Habilitant uzyskał od współautorów w/wym. prac 26 oświadczeń - stanowiących odrębne załączniki - wskazujących na dominujący wkład Kandydata w zaprojektowanie i przeprowadzenie badań będących przedmiotem tych publikacji, oraz fakt przygotowania przez niego odpowiednich manuskryptów. Profesor Lesiak zwraca uwagę, iż większościowy wkład własny Autora w powyższą serię badań polegał na identyfikacji podstawowych problemów, przygotowaniu koncepcji i protokołów badań, zbudowaniu Grupy Badawczej, przygotowaniu wniosku do Komisji Etycznej, rekrutacji chorych, wykonaniu zabiegów i dalszym prowadzeniu badań zgodnie z ich protokołami. Ponadto Autor dokonał oceny i interpretacji uzyskanych wyników oraz przygotował odpowiednie manuskrypty.

Profesor Drożdż podkreśla w swojej recenzji, iż Habilitant włączył się w nurt nowatorskich badań nad zastosowaniem terapii komórkowej w zawale serca wykorzystując zdolności znakomitego kardiologa interwencyjnego oraz świetnego naukowca o doświadczeniu z zakresu nauk podstawowych, zdobytym podczas pracy w Oksfordzie.

Profesor Surdacki podkreśla w swojej recenzji, że podjęcie przez dr n. med. Piotra Musiałka powyższej problematyki zagadnień ma charakter nowatorski w skali światowej, zaś w/wym. 5 publikacji dowodzi znacznego wkładu Habilitanta w rozwój medycyny, gdyż przedstawione w nich wyniki mogą się przyczynić do optymalizacji podawania komórek

progenitorowych w chorobie niedokrwiennej serca. Odzwierciedleniem rangi powyższych odkryć jest łączny impact factor omawianego cyklu publikacji, wyrażający się liczbą 13,284.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Doktor n. med. Piotr Musiałek jest członkiem licznych towarzystw naukowych, takich jak: Polish Cardiac Society, European Society of Cardiology, International Society of Endovascular Specialists, Oxford University Alumni Association, New York Academy of Sciences, Queen's College Medical Society oraz Medical Research Society.

Profesor Maciej Lesiak stwierdza w swojej recenzji, że Kandydat jest uznanym w Europie i Ameryce ekspertem i wykładowcą. Od roku 2005 otrzymuje regularne zaproszenia do Faculty najważniejszych zjazdów naukowo-szkoleniowych, takich jak EuroPCR, Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, International Course on Carotid Angioplasty and Other Cerebrovascular Interventions, Imaging & Intervention in Cardiology, PCI Academy. Od trzech lat jest wykładowcą prestiżowych, interaktywnych szkoleń EuroPCR pt. PCR Seminars. Dr n. med. Piotr Musiałek jako pierwszy operator przeprowadza także szkoleniowe zabiegi endowaskularne w trakcie krajowych i zagranicznych warsztatów szkoleniowych oraz jest wykładowcą podczas szkoleń organizowanych przez Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego UJ CM.

Profesor Andrzej Surdacki podkreśla, iż Habilitant wykazał się wybitnymi zdolnościami organizacyjnymi oraz zdolnością wielokierunkowej współpracy, tworząc dwa wielospecjalistyczne zespoły badawcze ukierunkowane na dowieńcową aplikację komórek progenitorowych oraz charakterystykę blaszek miażdżycowych i zwężeń tętnic szyjnych. Jego wieloletnia praca doprowadziła do tego, że ośrodek, w którym działają obie powyższe grupy postrzegany jest jako Centre of Excellence. Kolejnym dowodem międzynarodowego uznania zasług Kandydata jest funkcja jednego z Głównych Badaczy międzynarodowego badania European Flow Reversal Study, oceniającego rutynowe zastosowanie systemu proksymalnej protekcji mózgu przez czasowe odwrócenie przepływu mózgowego w trakcie stentowania tętnic szyjnych.

Doktor med. Piotr Musiałek pełni ponadto funkcję eksperta Narodowego Programu *Foresight* „Polska 2020” Departamentu Strategii MNiSW, projektu SWOT Perspektywa Technologiczna Kraków-Małopolska 2020, jest członkiem Rady Naukowej Banku Komórek Macierzystych, konsultantem *Krakow Cardiovascular Research Institute*, recenzentem wiodących czasopism naukowych w zakresie kardiologii, kardiologii eksperymentalnej i angiologii, oraz recenzentem projektów badawczych w Narodowym Centrum Nauki.

Najważniejsze nagrody i wyróżnienia

- 2011 Best Research Award – Cell Therapy for Cardiovascular Disease, Cardiovascular Research Foundation, New York
- 2010 II Nagroda w Dziedzinie Nauk Podstawowych – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- 2010 Outstanding Quality Research – European Society of Cardiology
- 2009 Top 25 Award & The Best of TCT Posters – Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, USA
- 2009 Frontiers in Cardiovascular Research: Outstanding Scientific Work – European Society of Cardiology
- 2008 Best of Vulnerable Plaque Abstracts – Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, USA
- 2008 Young Investigator Award Finalist – European Society of Cardiology (1st author)
- 2000 Rolleston Memorial Prize Proxime Accesit – konkurs na najlepszy doktorat w zakresie medycyny i innych nauk biomedycznych pomiędzy Uniwersytetem w Cambridge i Uniwersytetem w Oksfordzie
- 2000 Featured Research – European Society of Cardiology
- 2000 Raftery Prize in Cardiology – Medical Research Society, Royal College of Physicians, UK
- 1997 Young Investigator Award – British Cardiac Society

Wniosek końcowy

Dr n. med. Piotr Musiałek jest doświadczonym kardiologiem interwencyjnym i nauczycielem akademickim oraz wybitnym naukowcem, uznanym na forum międzynarodowym. Habilitant spełnia warunki określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych MNiSZW z dnia 01.09.2011. Komisja habilitacyjna wnioskuje do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum o nadanie dr n. med. Piotrowi Musiałkowi stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Kardiologii

prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski