

AUTOREFERAT



Spis treści

I. DANE OSOBOWE	4
II. POSIADANE DYPLOMY	4
III. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU	5
IV. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).....	6
A. Tytuł Osiągnięcia Naukowego I Wykaz Prac	6
B. Omówienie Celu Naukowego I Osiągniętych Wyników Wraz Z Omówieniem Ich Ewentualnego Wykorzystania.....	10
WPROWADZENIE:	10
CEL NAUKOWY:	13
METODY: ANALIZA BIOINFORMATYCZNA <i>IN SILICO</i> I ANALIZA LABORATORYJNA <i>IN VITRO</i>:	13
Ad. 1.	15
Ad. 2.	17
Ad. 3.	19
Ad. 4.	20
Ad. 5.	22
Ad. 6.	24
Ad. 7.	25
Ad. 8.	27
C. Wnioski	28
D. Wykorzystania Wyników Badań	30
V. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI	31
a. Podsumowanie Dorobku Naukowego Na Podstawie Analizy Bibliometrycznej	31
b. Opis Aktywności Naukowej Poza Osiągnięciem O Którym Mowa W Art. 219 Ust. 1 Pkt. 2 Ustawy	32
Zagadnienia badawcze nieuwzględnione w cyklu habilitacyjnym	32
1. Rola niekodujących RNA w optymalizacji diagnostyki i farmakoterapii pacjentów z chorobami w chorobach układu krążenia i naczyniowo-mózgowych (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):.....	35
2. Niekodujące RNA jako biomarkery w różnych chorobach, prace przeglądowe (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):	36
3. Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe jako biomarkery powikłań zakrzepowych (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):	38

4. Określenie roli metabolitów bakteryjnych jako biomarkera w chorobach układu sercowo-naczyniowego (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):	39
5. Publikacje związane z chorobami układu krążenia i układu naczyniowo-mózgowego (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):	41
6. Nowe biomarkery w optymalizacji diagnostyki i farmakoterapii u pacjentów z cukrzycą typu II (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):	42
7. Publikacje związane z funkcją płytek krwi i leczeniem przeciwplateczkowym (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):	43
8. Meta-analizy (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):	44
Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach	46
VI. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ	48
a. Dydaktyka	48
b. Udział W Konferencjach Naukowych	51
VII. INNE	60

I. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko: **Ceren Eyiletten Postula**

Stopień naukowy: **Doktor nauk medycznych i nauk o zdrowiu**

Adres służbowy: **Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa**

II. POSIADANE DYPLOMY

2019	Tytuł doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska
2015	Certyfikat ukończenia szkolenia z zakresu prowadzenia badań naukowych na zwierzętach laboratoryjnych organizowanego przez Polskie Towarzystwo Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych (PoLLASA; Polish Laboratory Animals Science Association); IBIB, PAN, Warszawa; Polska
2015	Certyfikat ukończenia szkolenia z zakresu lekooporności COST Action CM1106 (Chemical Approaches to Targeting Drug Resistance in Cancer Stem Cells) Lisbona, Portugalia.
2012-2014	Tytuł magistra w Zakładzie Farmakologii i Farmakologii Klinicznej na Wydziale Medycznym Cerrahpasa, Uniwersytetu w Stambule, Istambuł, Turcja
2005-2011	Lekarz weterynarii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet w Istambule, Istambuł, Turcja, obecnie Uniwersytetu w Stambule-Cerrahpaşa, Istambuł, Turcja

III. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU

07-10.2022	Staż naukowo- badawczy w Laboratorium Genetyki i Epidemiologii Molekularnej, Zakład Medycyny Molekularnej pod kierunkiem prof. Guillaume Pare, McMaster University, Ontario, Kanada
2020	Staż naukowo- badawczy w zakresie nauk podstawowych w zespole prof. Jolanty Siller-Matuły w laboratorium Zakładu Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Wiedniu , Wiedeń, Austria.
2020 i 2021	Staż naukowo- badawczy w zespole dr Rienk Nieuwland oraz dr Edwin Van Der Pol w zakresie pomiaru pęcherzyków zewnątrzkomórkowych metodą cytometrii w Laboratorium Doświadczalnej Chemii Klinicznej Centrum Medycznego Uniwersytetu Amsterdamskiego , Amsterdam, Królestwo Niderlandów
2019-obecnie	Adiunkt w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
2018	Staż na stanowisku naukowo-badawczym oraz dydaktycznym w ramach programu Erasmus + w Zakładzie Farmakologii i Farmakologii Klinicznej na Wydziale Medycznym Cerrahpasa , Uniwersytet w Stambule, Istambuł, Turcja
2018	Staż naukowo- badawczy w zakresie nauk podstawowych (wykonywanie ekstrakcji niekodujących RNA, analizy mikromacierzy przy użyciu platformy Affymetrix, ddPCR oraz qRT-PCR przy użyciu aparatu Bio-Rads) w zespole prof. Salvatore De Rosa w Zakładzie Kardiologii Katedry Nauk Medycznych i Chirurgicznych, Uniwersytetu Magna Graecia , Catanzaro, Włochy
2017	Staż naukowo- badawczy w zakresie w zakresie nauk podstawowych w zespole prof. Victor Ruiz-Velasco w Klinice Anestezjologii i Medycyny

	Okolooperacyjnej, Penn State Medical Center, Hershey, PA, USA
2014-2015	Staż naukowo- badawczy w zakresie w zakresie nauk podstawowych w zespole prof. dr hab. Magdaleny Król w Katedrze Nauk Fizjologicznych, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa, Polska
2014-2015	Staż naukowo- badawczy w Katedrze Nauk Fizjologicznych, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa, Polska
2013-2014	Staż naukowo- badawczy w ramach programu ERASMUS w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
2011-2014	Asystent w Zakładzie Farmakologii i Farmakologii Klinicznej na Wydziale Medycznym Cerrahpasa, Uniwersytet w Stambule, Istambuł, Turcja

IV. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

A. Tytuł Osiągnięcia Naukowego I Wykaz Prac

Cykl 5 prac oryginalnych i 3 prac przeglądowych pt.,,*Modyfikacje epigenetyczne szlaków sygnałowych przez niekodujące RNA: nowy wymiar podłoża chorób układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego*”

Sumaryczny współczynnik Impact Factor (IF) osiągnięcia naukowego:

Łączny IF 45,63

Sumaryczna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) osiągnięcia naukowego punktów:

Łączna ilość punktów MEiN 890

1. **Eyileten C, Wicik Z, Fitas A, Marszalek M, Simon JE, De Rosa S, Wiecha S, Palatini J, Postula M, Malek L. Altered Circulating MicroRNA Profiles After Endurance Training: A Cohort Study of Ultramarathon Runners.** *Frontiers in Physiology*. 2021, 12: 792931; doi:10.3389/fphys.2021.792931

IF: 4,755

MEiN: 100

Mój wkład w powstanie publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzynarodowej, przygotowaniu metodyki pracy, analizie piśmiennictwa, zebraniu danych, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

2. **Eyileten C, Fitas A, Jakubik D, Czajka P, Mróz A, Czajkowska A, Witek A, Bakalarski W, De Rosa S, Postuła M*, Małek Ł. Alterations in Circulating MicroRNAs and the Relation of MicroRNAs to Maximal Oxygen Consumption and Intima-Media Thickness in Ultra-Marathon Runners.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021, 18 (14); doi: 10.3390/ijerph18147234.

IF: 4,614

MEiN: 70

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzynarodowej, opracowaniu koncepcji, metodyki pracy, założeń badania oraz zaplanowaniu analiz, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, stworzeniu protokołu badania, uzyskaniu finansowania badania klinicznego i kierowania projektem, przeprowadzeniu analiz statystycznych wymaganej wielkości próby i opisu statystycznego oceny punktów końcowych badania, zakładanej interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

3. **Eyileten C*, Jakubik D, Shahzadi A, Gasecka A, van der Pol E, De Rosa S, Siwik D, Gajewska M, Mirowska-Guzel D, Kurkowska-Jastrzebska I, Czlonkowska A, Postula M. Diagnostic Performance of Circulating miRNAs and Extracellular Vesicles in Acute Ischemic Stroke.** *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 20;23(9):4530. doi: 10.3390/ijms23094530.

IF: 6,208

MEiN: 140

**C. Eyileten jest autorem korespondencyjnym pracy.*

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzynarodowej, opracowaniu koncepcji, metodyki pracy, założeń badania oraz zaplanowaniu analiz, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, stworzeniu protokołu badania, uzyskaniu finansowania badania klinicznego i kierowaniu projektem, zebraniu materiału do badania, przeprowadzeniu analiz statystycznych wymaganej wielkości próby i opisu statystycznego oceny punktów końcowych badania, zakładanej interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

4. **Eyileten C***, Wicik Z, Simões SN, Martins-Jr DC, Klos K, Włodarczyk W, Assinger A, Soldacki D, Chcialowski A, Siller-Matula JM, Postula M. **Thrombosis-related circulating miR-16-5p is associated with disease severity in patients hospitalised for COVID-19.** RNA Biol. 2022 Jan;19(1):963-979. doi: 10.1080/15476286.2022.2100629.

IF: 4,766

MEiN: 100

**C. Eyileten jest autorem korespondencyjnym pracy.*

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzynarodowej, opracowaniu koncepcji, metodyki pracy, założeń badania oraz zaplanowaniu analiz, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, stworzeniu protokołu badania, uzyskaniu finansowania badania klinicznego i kierowania projektem, przeprowadzeniu analiz statystycznych wymaganej wielkości próby i opisu statystycznego oceny punktów końcowych badania, zakładanej interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

5. **Eyileten C**, Wicik Z, Keshwani D, Aziz F, Aberer F, Pferschy PN, Tripolt NJ, Sourij C, Prietl B, Prüller F, von Lewinski D, De Rosa S, Siller-Matula JM, Postula M, Sourij H. **Alteration of circulating platelet-related and diabetes-related microRNAs in individuals with type 2**

diabetes mellitus: a stepwise hypoglycaemic clamp study. Cardiovasc Diabetol. 2022 May 20;21(1):79. doi: 10.1186/s12933-022-01517-5.

IF: 8,949

MEiN: 140

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzynarodowej, opracowaniu koncepcji, założeń badania oraz zaplanowaniu analiz, metodyki pracy, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, stworzeniu protokołu badania, uzyskaniu finansowania badania klinicznego i kierowaniu projektem, przeprowadzeniu analiz statystycznych wymaganej wielkości próby i opisu statystycznego oceny punktów końcowych badania, zakładanej interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Artykuły poglądowe:

1. **Eyiletten C, Sharif L, Wicik Z, Jakubik D, Jarosz-Popek J, Soplńska A, Postula M, Członkowska A, Kaplon-Cieslicka A, Mirowska-Guzel D. The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke.** *Molecular Neurobiology*, 2021 58 (1): 329–47; doi: 10.1007/s12035-020-02101-2

IF: 5,687

MEiN: 100

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na analizie piśmiennictwa, przygotowaniu tabel i rycin, opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

2. Wolska M, Jarosz-Popek J, Junger E, Wicik Z, Porshoor T, Sharif L, Czajka P, Postula M, Mirowska-Guzel D, Członkowska A, **Eyiletten C***. **Long Non-Coding RNAs as Promising Therapeutic Approach in Ischemic Stroke: A Comprehensive Review.** *Molecular Neurobiology* 58, 2021, (4): 1664–82; doi:10.1007/s12035-020-02206-8

IF: 5,687

MEiN: 100

**C. Eyiletten jest autorem korespondencyjnym pracy.*

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na analizie piśmiennictwa, przygotowaniu tabel i rycin, opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

3. Jarosz-Popek J, Wolska M, Gąsecka A, Czajka P, Jakubik D, Sharif L, Adem T, Liu WL, Mirowska-Guzel D, Postula M, Eyiletten C* **The Importance of Non-Coding RNAs in Neurodegenerative Processes of Diabetes-Related Molecular Pathways.** *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(1), 9; doi: 10.3390/jcm10010009.

IF: 4,964

MEiN: 140

**C. Eyiletten jest autorem korespondencyjnym pracy.*

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na analizie piśmiennictwa, przygotowaniu tabel i rycin, opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.

B. Omówienie Celu Naukowego I Osiągniętych Wyników Wraz Z Omówieniem Ich Ewentualnego Wykorzystania

WPROWADZENIE:

MiRNA to małe niekodujące sekwencje o długości około 22 nukleotydów (nt), o których wiadomo, że regulują translację informacyjnego RNA (mRNA), a następnie produkcję białek. Szacuje się, że u ludzi miRNA modułują co najmniej 60% transkryptomu kodującego białko. MiRNA są odpowiedzialne za procesy regulacyjne wielu różnych szlaków metabolicznych i biorą udział w wielu procesach biologicznych, takich jak regulacja stanu zapalnego oraz układu odpornościowego. Ponadto mikroRNA odgrywają kluczową rolę w regulacji funkcji komórek i są uważane za potencjalne biomarkery w wielu stanach fizjologicznych oraz patologicznych. Identyfikacja regulowanych przez nie białek oraz ich wpływ na fizjologię komórki może nakreślić ich rolę jako markerów diagnostycznych lub prognostycznych oraz określić nowe strategie terapeutyczne. W ciągu ostatnich trzech dekad

rozwój dużego panelu technik molekularnych doprowadził do powstania wielu modeli poświęconych badaniu miRNA.

Biogeneza miRNA składa się z kilku etapów: transkrypcji, obróbki, splicingu, eksportu do cytoplazmy, dojrzewania i wiązania z sekwencją docelową. W komórkach ssaków gen, który koduje miRNA jest najpierw transkrybowany przez polimerazę RNA II lub III w jądrze w celu wytworzenia pierwotnego miRNA, pri-miRNA. Kompleks mikroprocesorowy, Drosha-DGCR8, rozcina połączenie pojedynczej nici i podwójnej nici o kształcie spinki do włosów pri-miRNA tworząc podwójną nić RNA typu łożyska-pętla zwaną prekursorowym miRNA (pre-miRNA). Pre-miRNA są eksportowane do cytozolu przez exportin-5-Ran-GTP. W cytoplazmie, RNaza Dicer rozcina spinkę do włosów pre-miRNA, prowadząc do powstania dwuniciowego dupleksu miRNA, przy czym każda nić może służyć jako funkcjonalnie dojrzałe miRNA. Warto zauważyć, że opisano niekanoniczne szlaki biogenezy miRNA, takie jak wytwarzanie pre-miRNA niezależnie od szlaków Drosha lub Dicer. Segmenty 5' i 3' pochodzące z pre-miRNA w dojrzałym dwuniciowym miRNA nazywane są odpowiednio 5p i 3p. 5p i 3p nie są doskonale komplementarne do siebie i mogą odgrywać różne role biologiczne ze względu na ich odmienne sekwencje i właściwości ukierunkowania na mRNA. Dojrzałe miRNA wiążą się przez niedoskonałą komplementarność z regionem nasion w 3'UTR mRNA, tworząc dupleks przez parowanie zasad od sześciu do ośmiu nukleotydów na końcu 5' miRNA. Duplex wraz z argonautą 2 (Ago2) tworzy kompleks wyciszający indukowany RNA (RISC). RISC indukuje degradację, destabilizację lub zahamowanie translacji mRNA w zależności od typu parowania. Jeden miRNA może celować w kilka mRNA, a zatem pojedynczy miRNA może regulować ekspresję wielu białek. I odwrotnie, jedna sekwencja mRNA może mieć region dla wielu miRNA umożliwiając domniemany efekt synergiczny kilku miRNA na produkcję pojedynczego białka.

Krążące miRNA składają się z miRNA związanych z białkami, takimi jak miRNA stabilizowanymi przez białko Ago2 lub z miRNA w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych. Pęcherzyki te obejmują niejednorodną populację złożonych struktur pęcherzykowych pochodzących z różnych typów komórek i są reprezentowane głównie przez mikropęcherzyki i egzosomy. Istnieje kilka niejasności dotyczących tych różnych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pod względem biogenezy, heterogenicznego ładunku RNA i co najważniejsze losu ich ładunku. Wydaje się jednak, że udział egzosomów jest marginalny przy zawartości około 0,01 cząsteczki miRNA na egzosom, podczas gdy zawartość krążącego miRNA jest zbliżona do tej mierzonej w mikropęcherzykach, co czyni je głównym nośnikiem

miRNA we krwi krążącej. Zewnątrzkomórkowe miRNA wykryto w różnych płynach ustrojowych, takich jak płyn opłucnowy, otrzewnowy, mózgowo-rdzeniowy, nasienny i owodniowy, mocz, mleko matki, siara, ślina, łzy i krew. W odróżnieniu od wewnątrzkomórkowych mRNA, pozakomórkowe miRNA krążące we krwi wykazują dużą stabilność w trudnych warunkach (takich jak ekstremalne pH środowiska, wysoka temperatura, wielokrotne powtarzane cykle zamrażania-rozmrażania lub przedłużone przechowywanie) oraz odporność na aktywność endogennych RNaz. Co więcej, miRNA są konserwowane ewolucyjnie wśród gatunków, co umożliwia translację z modeli przedklinicznych do praktyki klinicznej. Wreszcie, są one łatwo wykrywalne za pomocą czułych technik, takich jak ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym z odwrotną transkrypcją (RT-qPCR).

Krążące miRNA cechują się dużym potencjałem diagnostyczno-prognostycznym, ale nadal istnieje wiele ograniczeń do wykorzystania ich w praktyce klinicznej. Ważną kwestią, którą należy opracować jest wdrożenie standardowych procedur przygotowania próbki, izolacji miRNA, kwantyfikacji i normalizacji materiału w wielu próbkach, ponieważ czułość różnych metodologii może być znacząco różna i prowadzić do niespójnych wyników. Pomiar krążących miRNA wciąż stanowi wyzwanie ze względu na ich niskie stężenie i nadal brakuje jednoznacznego konsensusu w sprawie metod kwantyfikacji miRNA. Główne dostępne metody wykrywania to RT-qPCR, sekwencjonowanie nowej generacji i mikromacierze. RT-qPCR jest najczęściej stosowaną metodą, ale różne podejścia mogą dawać znacząco różne wyniki. Obecnie wykorzystuje się badania z wykorzystaniem uniwersalnego RT lub RT ze specyficznymi starterami, w tym startery do amplifikacji z barwnikiem wiążącym DNA (SYBR Green) lub startery specyficzne dla celu w połączeniu z podwójnie znakowanymi sondami, które hybrydują z komplementarnymi sekwencjami docelowymi (TaqMan). Sekwencjonowanie nowej generacji jest wysoce czułe i pozbawione błędów związanego z sondą i umożliwia odkrycie nowych miRNA, ale protokoły są nadal niewygodne w porównaniu z pozostałymi dwiema technikami. Wreszcie, mikromacierze są stosunkowo niedrogimi testami opartymi na sondach, które wymagają etapu wstępnej amplifikacji i są mniej czułe niż dwie pozostałe techniki.

W wielu badaniach zidentyfikowano specyficzne sygnatury ekspresji miRNA w komórkach, tkankach lub płynach biologicznych, wykazując ich związek z chorobami i/lub ich rokowaniem. Chociaż zdecydowana większość nie okazała się klinicznie istotna, specyficzne sygnatury ekspresji miRNA, zwłaszcza w surowicy lub osoczu, okazały się obiecujące jako

minimalnie inwazyjne narzędzia do celów diagnostycznych/prognostycznych. Zdolność miRNA do jednoczesnej regulacji kilku genów docelowych leży u podstaw ich wyjątkowej wartości jako markerów diagnostycznych i prognostycznych w chorobach układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego, a także może przewidywać rozwój patofizjologii tych chorób. Sugeruje to, że krążące miRNA mogłyby być wykorzystane jako biomarkery kliniczne, stanowiąc swego rodzaju "płynną biopsję" pobraną z krwi obwodowej, ale dostarczającą informacji o procesach patofizjologicznych przebiegających w chorobach. Z tego względu poszukiwanie i wskazanie potencjalnych nowych biomarkerów diagnostyczno-predykcyjnych może pozwolić na lepsze monitorowanie stanu pacjentów oraz stosowanych terapii co bezpośrednio przełoży się na poprawę wyników i zmniejszenie kosztów leczenia.

CEL NAUKOWY:

Celem niniejszego cyklu, wchodzącego w skład rozprawy habilitacyjnej, jest **ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej** krążących miRNA w różnych populacjach pacjentów o odmiennym ryzyku sercowo-naczyniowym. W poniższych badaniach wykorzystano różne podejście do wyselekcjonowania istotnych miRNA: (i) w oparciu na przeglądzie piśmiennictwa oraz wiedzy dotyczącej patomechanizmów leżących u podłoża chorób układu sercowo-naczyniowego, (ii) w oparciu o analizy *in silico* z wykorzystaniem analiz bioinformatycznych w celu określenia nowych cząsteczek miRNA, związanych z nimi szlakami oraz interakcjami.

METODY: ANALIZA BIOINFORMATYCZNA *IN SILICO* I ANALIZA LABORATORYJNA *IN VITRO*:

Podczas przygotowywania manuskryptów wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej przeprowadzono zarówno (i) przegląd literatury, jak i (ii) analizę bioinformatyczną *in silico* w celu wytypowania regulowanych niekodujących RNA.

Opis analizy in silico, przewidywanie celów, filtrowanie danych i wizualizacja jako sieci interakcji:

Proces wyszukiwania artykułów:

Przeszukano elektroniczne bazy danych Pubmed i Scopus oraz dokonano przeglądu oryginalnych badań w celu oceny roli krążącego niekodującego RNA. Do analizy włączono ponadto artykuły przeglądowe i metaanalizy. Tytuły i abstrakty zostały sprawdzone przez C Eyiletan oraz dodatkowo jednego niezależnego badacza..

Przygotowanie RNA:

Do identyfikacji celów analizowanych miRNA wykorzystano pakiet R MultiMiR 1.4.. Sprawdzono 10% najlepszych wyników wśród wszystkich konserwatywnych i niekonserwatywnych miejsc docelowych w 14 bazach danych. Dla miRNA nieposiadających “dojrzałych wersji id”, predykcje celów przeprowadzono dla wykorzystania wszystkich trzech kombinacji, w tym stemloop miRNA oraz wersji -3p i -5p.

Wybór list genów związanych z chorobami układu krążenia i naczyniowo-mózgowego:

Przeszukano terminy Gene Ontology (GO) pod kątem obecności słów kluczowych przy użyciu pakietu biomaRtr w R w celu identyfikacji genów związanych z angiogenezą, funkcjami mięśnia sercowego, procesami krzepnięcia, procesami włóknienia, hemopoezą, procesami zapalnymi, hipertrofią mięśni, neurogenezą, apoptozą i procesami związanymi z aktywnością płytek krwi. W celu identyfikacji genów związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego przeanalizowano bazę danych DisgeNET. Ponadto wybrano geny specyficzne dla danej tkanki poprzez eksplorację bazy danych TISSUES 2.0.

Analizy “enrichmentowe”:

Analizę typu “enrichment analysis” ścieżek sygnalizacyjnych reaktomu przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu R Reactome, wtyczki API bazy EnrichR oraz bazy BioPlanet_2019. Analizy chorób przeprowadzono z wykorzystaniem zbiorów danych Jensen_DISEASES. We wszystkich analizach skorygowany współczynnik fałszywego odkrycia (false discovery rate), p-value został ustawiony jako niższy niż 0,05.

Walidacja wyników analicy *in silico* z wykorzystaniem qRT-PCR:

Przygotowanie RNA:

Całkowite RNA wyizolowano przy użyciu zestawu miRVANA PARIS (zgodnie z protokołem producenta) lub zestawów Maxwell RSC miRNA from Tissue and Plasma or Serum isolation kits (Promega Corporation) do ekstrakcji całkowitego RNA przy użyciu 200-800 µL porcji osocza. Osocze było wstępnie przetwarzane za pomocą Proteinazy K i Lysis Buffer w objętościach opisanych w protokołach producentów. Mieszaninę umieszczano na mieszalniku vortex z prędkością 3000 rpm na 5 s, a następnie pozostawiano w temperaturze 37 °C na 15 min. Po przeniesieniu przygotowanego lizatu do kasety Maxwell RSC Cartridge dodano DNase I Solution. Całkowite RNA rozcieńczano 30 µL wody wolnej od nukleaz (Applied Biosystems, CA).

Pomiar jakościowy i ilościowy RNA:

Wydajność i jakość wyizolowanego RNA oceniano przy użyciu 2100 Bioanalyzer (Agilent Genomics, USA), a także metodą fluorymetryczną. Stężenie RNA mierzono przy użyciu NanoDrop i Qubit RNA high sensitivity (Invitrogen).

Odwrotna transkrypcja i analiza qRT-PCR:

Następnie RNA poddawano reakcji odwrotnej transkrypcji przy użyciu zestawu TaqMan miRNA Reverse Transcription (ABI, Kalifornia, USA) zgodnie z wytycznymi podanymi przez producenta. Następnie ekspresję miRNA poddano metodzie ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qRT-PCR) przy użyciu zestawów TaqMan miRNA Assay (ABI, Kalifornia, USA) dla odpowiednich miRNA na aparacie CFX384 Touch Real-Time PCR Detection System (BioRad Inc. Hercules, Kalifornia, USA). Cel-miR-39 był dodawany jako egzogeny normalizator. Do analizy statystycznej wykorzystano średnie wartości wszystkich reakcji wykonywanych w trzech powtórzeniach.

Ad. 1.

Altered Circulating MicroRNA Profiles After Endurance Training: A Cohort Study of Ultramarathon Runners.

Trening wytrzymałościowy charakteryzuje się długotrwałym, dynamicznym wysiłkiem fizycznym i ma udowodniony korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, dzięki czemu przyczynia się do prewencji rozwoju chorób układu krążenia. Wykazano, że w odpowiedzi na ćwiczenia fizyczne zachodzą zmiany epigenetyczne, w tym modyfikacje ekspresji mikroRNA (miRNA).

Celem pracy było określenie zmian ekspresji miRNA związanych z układem sercowo-naczyniowym przed i po biegu ultramaratońskim. Grupę badawczą stanowili uczestnicy biegu na 100 km przeprowadzonego w Akademii Wychowania Fizycznego Józefa Piłsudskiego w Warszawie.

W celu wyselekcjonowania miRNA przeprowadzono dwie równoległe analizy bioinformatyczne - specyficzną dla tkanek i specyficzną dla procesów związanych z układem sercowo-naczyniowym (słowa kluczowe analizy: hemopoeza, angiogeneza, funkcja mięśnia sercowego i hipertrofia mięśni). Następnie w celu walidacji wyników uzyskanych *in silico*,

przeprowadzono analizę qRT-PCR. Zarówno analiza bioinformatyczna jak i laboratoryjna została wykonana w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CEPT przez Ceren Eyiletlen. Badanie było wspierane przez wewnętrzne finansowanie Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z mini grantu studenckiego (numer grantu 1M9/1/M/MG/E.NED/20, PI: Jenny E Simon i opiekun: Ceren Eyiletlen).

Ekspresja miR-1-3p, miR-126, miR-223, miR-125a-5p, miR-106a i miR-15a/b została zwalidowana u 22 sportowców wytrzymałościowych. Krew pobrano przed i po zakończeniu ultramaratonu, w którym zawodnicy biegli do ukończenia zawodów (100 km) lub wyczerpania (52 - 91 km, mediana 74 km). Stwierdzono, że ekspresja miR-125a-5p, miR-126, miR-223 była istotnie zwiększona po ultramaratonie ($p=0,018$; $p=0,001$; $p=0,014$, odpowiednio), podczas gdy miR-15b był istotnie zmniejszony ($p=0,028$). Nie zaobserwowano istotnych różnic dla miR-1-3p i miR-15a, natomiast miR-106a nie był wykrywalny w krążącym osoczu. Dodatkowo, ekspresja miR-1-3p po biegu wykazała ujemną korelację ze stężeniem hsCRP po biegu ($r= -0,631$, $p=0,005$). Ekspresja miR-125a-5p po biegu wykazała ujemną korelację ze stężeniem mleczanu maksymalnego podczas biegu ($r= -0,759$, $p=0,004$). Wyższą ekspresję miR-1-3p stwierdzono u biegaczy, którzy ukończyli bieg poniżej 10h w porównaniu z biegaczami, którzy ukończyli bieg powyżej 10h ($p = 0,001$). Ekspresja miR-125a-5p po biegu wykazała ujemną korelację ze szczytem stężenia mleczanu podczas biegu ($r = -0,576$, $p = 0,019$).

W pracy oceniono wpływ znacznie zwiększonej aktywności fizycznej na zmiany ekspresji miRNA w populacji ultramaratończyków. Wśród możliwych strategii wyboru miRNA do badań walidacyjnych korzystano analizy bioinformatycznej *in silico*, które pozwalają na zsumowanie wszystkich dostępnych dowodów i wygenerowanie przewidywań dotyczących specyficznych celów i interakcji molekularnych. Stosując te ramy, obecne badanie jest pierwszym, które identyfikuje najbardziej istotne cele i zapewnia walidację na bardzo specyficznej kohorcie elitarnych sportowców. Uzyskane wyniki mogą być przydatne do ustalenia nowych biomarkerów adaptacji fizjologicznej u sportowców wytrzymałościowych. Ekstremalna aktywność fizyczna, której przykładem jest ultramaraton, wiąże się ze zmianami w ekspresji krążących miRNA związanych z zapaleniem, włóknieniem i funkcją mięśnia sercowego. W szczególności ujemne korelacje pomiędzy miR-125a-5p i stężeniem mleczanu oraz miR-1-3p i hs-CRP, wspierają ich rolę w specyficznej adaptacji wywołanej wysiłkiem fizycznym.

Według naszej najlepszej wiedzy do czasu opublikowania pracy nie było dostępne badanie eksperymentalne, które miałyoby na celu ocenę użyteczności miRNA i genów regulujących ścieżki sygnalizacyjne jako biomarkerów w kohorcie sportowców wytrzymałościowych. Nasza wszechstronna analiza, w której zastosowaliśmy wiele zaawansowanych narzędzi bioinformatycznych do zbadania sieci interakcji, ich związku z procesami fizjologicznymi i patofizjologicznymi układu sercowo-naczyniowego związanymi z treningiem wytrzymałościowym, wzbogaconymi ścieżkami sygnalizacyjnymi i miRNA, dostarczyła precyzyjnych celów służących w przyszłości do opracowania narzędzi predykcyjnych w celu zmniejszenia negatywnych konsekwencji zdrowotnych zbyt intensywnych i długotrwałych obciążeń fizycznych.

Ad. 2.

Alterations in Circulating MicroRNAs and the Relation of MicroRNAs to Maximal Oxygen Consumption and Intima-Media Thickness in Ultra-Marathon Runners.

Najnowsze doniesienia sugerują, że zbyt intensywny trening wytrzymałościowy może mieć niekorzystne konsekwencje zdrowotne. Nadmierne ćwiczenia wytrzymałościowe okazały się być związane z niedotlenieniem mięśni, co może powodować stres oksydacyjny, zwiększać produkcję reaktywnych form tlenu i nasilać stan zapalny. Badania wykazały, że zależna od intensywności ćwiczeń regulacja angiogenezy oraz stanu zapalnego jest związana z krążącymi miRNA, co sugeruje, że ilość i intensywność ćwiczeń może być kluczowa w tych procesach. Dodatkowo, trening wysiłkowy o dużej intensywności może indukować powstawanie zmian leżących u podłoża procesów miażdżycowych, jednak dokładny patomechanizm wciąż nie jest poznany. Wczesne rozpoznanie miażdżycy przed wystąpieniem objawów nadal stanowi wyzwanie kliniczne. Stwierdzono związek między grubością kompleksu intima-media tętnicy szyjnej (CIMT) z ryzykiem sercowo-naczyniowym, dlatego CIMT zalecono jako potencjalnie użyteczne narzędzie diagnostyczne we wczesnych stadiach miażdżycy.

Celem pracy była ocena różnic w ekspresji miRNA pomiędzy ultramaratończykami a osobami zdrowymi nieuprawiającymi sportu, a także związku miR-126, Let-7e i miR-125a-5p ze sprawnością fizyczną (mierzoną maksymalnym zużyciem tlenu-VO₂max/kg) oraz markerami miażdżycy subklinicznej (CIMT) u ultramaratończyków. Populacja badawcza została uzyskana z Zakładu Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Instytutu Kardiologii w Warszawie. Analiza laboratoryjna ncRNAs została

wykonana w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CEPT, Warszawa, Polska przez Ceren Eyiletlen.

U ultramaratończyków obserwowano 28-krotny wzrost ekspresji miR-125a-5p w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p = 0,002$), natomiast nie wykazano istotnych statystycznie zmian w ekspresji let-7e i miR-126. W grupie ultramaratończyków zaobserwowano ujemne korelacje pomiędzy VO_{2max}/kg a względną ekspresją miR-125a-5p i miR-126 (odpowiednio $r = -0,402$, $p = 0,028$; $r = -0,438$, $p = 0,032$). Zaobserwowano dodatnie korelacje pomiędzy CIMT a miR-125a-5p i miR-126 ($r = 0,388$, $p = 0,050$; $r = 0,504$, $p = 0,023$, odpowiednio) u ultramaratończyków. Osoby o najwyższym kwartylu VO_{2max}/kg miały 23-krotnie niższą ekspresję miR-126 w porównaniu z podgrupami o niższym VO_{2max}/kg ($p = 0,017$).

W badaniu oceniono wpływ sprawności fizycznej na poziom miRNA związanego ze stanem zapalnym, funkcją śródbłonka i miażdżycą w unikalnej populacji biegaczy ultramaratońskich. Do tej pory nie określono związku wybranych miRNA z parametrami sprawności krążeniowo-oddechowej i CIMT w tej populacji. MiR-126 może być biomarkerem miażdżycy, ponieważ wywiera działanie antyapoptotyczne, przeciwzapalne, regulujące metabolizm lipidów w komórkach śródbłonka. Jego nadekspresja u osób dobrze wytrenowanych może stanowić mechanizm regulacyjny i zapobiegać progresji i rozwojowi miażdżycy poprzez tłumienie stanu zapalnego w blaszce miażdżycowej. Dodatkowo, wyniki badań wskazują na możliwą rolę krążącego miRNA jako biomarkera adaptacji układu sercowo-naczyniowego wśród ultramaratończyków. Dodatnia korelacja pomiędzy miR-125a-5p i miR-126 a CIMT może wskazywać je jako biomarker wczesnych zmian patologicznych prowadzących do obciążenia miażdżycą u sportowców.

Wyniki tej pracy posłużyły jako wstępna (pilotażowa) analiza do projektu pt. "Application of next-generation sequencing and computational tools to determine expression of non-coding RNAs in endurance athletes", który uzyskał dofinansowanie NCN w ramach konkursu PRELUDIUM (numer grantu 2021/41/N/NZ2/02783), a Ceren Eyiletlen jest współbadaczem projektu.

Ad. 3.

Diagnostic Performance of Circulating miRNAs and Extracellular Vesicles in Acute Ischemic Stroke.

Udar niedokrwienny mózgu jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów oraz niepełnosprawności. Nasilony stan zapalny bierze udział w złożonych procesach aktywacji układu krzepnięcia krwi, a zwiększona aktywacja płytek krwi odgrywa kluczową rolę w patofizjologii udaru niedokrwiennego. Podczas procesu aktywacji i agregacji płytek krwi, płytki uwalniają mediatory prozapalne i prozakrzepowe, w tym miRNA. Na podstawie analizy bioinformatycznej wykazano, że miR-19a-3p i miR-186 są zaangażowane w regulację aktywacji płytek krwi i regulację odpowiedzi zapalnej. Ponadto, na podstawie szczegółowej analizy literatury let-7f został uznany za biomarker diagnostyczny i prognostyczny w udarze niedokrwiennym.

Celem potwierdzenia wyników *in silico* oraz danych z piśmiennictwa oceniono zmiany ekspresji kilku krążących miRNA (miR-19a-3p, miR-186-5p i let-7f) w celu oceny ich przydatności diagnostycznej i predykcyjnej u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego.

Próbki krwi od pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu zostały pobrane w II Klinice Neurologii, w Instytucie Psychiatrii i Neurologii. Badanie było częścią projektu, który był wspierany finansowo przez NCN, grant Preludium nr 2017/25/N/NZ5/00545 (PI: Ceren Eyiletten, projekt sfinalizowany 31 maja 2022). Analiza laboratoryjna niekodującego RNA została wykonana w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CEPT, Warszawa, Polska przez Ceren Eyiletten.

Ocena reaktywności płytek krwi za pomocą analizatora Multiplate w pierwszym dniu po udarze niedokrwiennym wykazała istotnie wyższą reaktywność płytek krwi indukowanej kwasem arachidonowym (*ang.* arachidonic acid, AA) w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,001$). Pacjenci z prawidłową aktywacją płytek mieli istotnie wyższy poziom ekspresji miR-186-5p w porównaniu z pacjentami ze zwiększoną aktywacją płytek w 1. dniu ostrego udaru ($p=0,034$). W 7. dniu po udarze poziom ekspresji miR-186-5p zmniejszył się u tych samych pacjentów z prawidłową reaktywnością płytek krwi ($p=0,036$). Wartości diagnostyczne wyjściowych miRNA oceniano za pomocą analizy krzywej ROC (*ang.* receiver operating characteristic). Pole pod krzywą ROC dla miR-19a-3p wynosiło 0,755 (95% CI,

0,63-0,88) $p = 0,004$, dla let-7f wynosiło 0,874 (95% CI, 0,76-0,99) $p = 0,0001$. Krzywa ROC wykazała, że jednoczesna ocena ekspresji miR-19a-3p, stężenia płytek krwi i liczby leukocytów dało wyższe AUC niż wartość każdego biomarkera z osobna, gdyż AUC wyniosło 0,893 (95% CI, 0,79-0,99). Pacjenci z umiarkowanie rozległym udarem mieli istotnie podwyższony poziom ekspresji miR-19a-3p w porównaniu z pacjentami z niewielkim udarem w pierwszym dniu (AUC: 0,867, (95% CI, 0,74-0,10), $p = 0,001$).

Badanie wykazało zmiany w krążącym miRNA po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. Łączna analiza miR-19a-3p, Let-7f może mieć wartość diagnostyczną dla ostrego udaru, a miR-19a-3p może pomóc w przewidywaniu ciężkości udaru. Dotychczas tylko w dwóch pracach oryginalnych przedstawiono znaczenie miR-19a u pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu. Elementem nowatorskim pracy była jednoczesna ocena zmian ekspresji miRNA oraz aktywacji płytek krwi. Badania panelu miRNA zostały już zidentyfikowane jako odgrywające rolę w patofizjologii chorób nerwowo-naczyniowych, co otwiera drogę do nowej klasy inteligentnych biomarkerów opartych na patofizjologii w udarze niedokrwiennym mózgu.

Ad. 4.

Thrombosis-related circulating miR-16-5p is associated with disease severity in patients hospitalised for COVID-19.

Choroba COVID-19 jest wywoływana przez infekcję SARS-CoV-2 – wirusa z rodziny koronawirusów i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (SN), szczególnie wśród pacjentów z chorobami układu krążenia. Tropizm SARS-CoV-2 do receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) wraz z uogólnioną reakcją zapalną może być przyczyną nasilonego ryzyka zakrzepowego obserwowanego u pacjentów z COVID-19.

W obecnym badaniu przeprowadzono analizę bioinformatyczną w celu wyselekcjonowania miRNA związanych z powikłaniami zakrzepowymi oraz układem krzepnięcia (miR-16, let-7b, miR-27a, miR-155). Celem badania było ustalenie roli predykcji bioinformatycznej w wyborze miRNA jako potencjalnych biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych związanych z ciężkością przebiegu choroby u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Próbkę krwi pacjentów zostały pobrane w Klinice Chorób Zakaźnych i

Alergologii, Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Zarówno analiza bioinformatyczna, jak i analiza laboratoryjna ncRNAs zostały wykonane w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CEPT przez Ceren Eyiletten. Badanie było wspierane przez wewnętrzne finansowanie Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach grantu dla młodych naukowców i studenckiego mini grantu (tytuł grantu: MikroRNA modulujące proces zakrzepowego zapalenia jako nowe prognostyczne biomarkery nasilenia choroby u pacjentów z COVID-19; numer grantu: 06/M/MBM/N/21, opiekun: Ceren Eyiletten; oraz Charakterystyka mikroRNA; miR-27a-3p, miR-16-5p i miR-124 modulujących sieć interakcji pomiędzy SARS-CoV-2 a enzymem konwertującym angiotensynę 2; numer grantu: 1M9/1/MGED/N/22, opiekun: Ceren Eyiletten).

W analizie bioinformatycznej zidentyfikowaliśmy geny regulacyjne: EGFR, HSP90AA1, APP, TP53, PTEN, UBC, FN1, ELAVL1 i CALM1, które mogą odgrywać kluczową rolę w powikłaniach zakrzepowo-zatorowych związanych z COVID-19. Dodatkowo wykazaliśmy, że miR-16-5p, miR-27a-3p, let-7b-5p i miR-155-5p odgrywają rolę w regulacji procesów krzepnięcia i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wstępne badanie *in silico* zostały potwierdzone w próbkach pobranych od pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Ekspresja miR-16-5p i let-7b u pacjentów z COVID-19 była niższa przy przyjęciu oraz 7. i 21. dniu po przyjęciu w porównaniu do kontroli ($p < 0,0001$ dla wszystkich punktów czasowych dla obu miRNA). Ekspresja miR-27a-3p i miR-155-5p u pacjentów COVID-19 były wyższe w 21. dniu w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio $p = 0,007$ i $p < 0,001$). Niska wyjściowa ekspresja miR-16-5p prezentuje przydatność predykcyjną w ocenie złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako długość pobytu w szpitalu lub zgonu w trakcie obserwacji (AUC:0,810, 95% CI, 0,71-0,91, $p < 0,0001$), a niska wyjściowa ekspresja miR-16-5p oraz cukrzyca typu 2 są niezależnymi czynnikami długości hospitalizacji lub zgonu w analizie wieloczynnikowej (odpowiednio OR: 9,417; 95% CI, 2,647-33,506; $p = 0,0005$ i OR: 6,257; 95% CI, 1,049-37,316; $p = 0,044$).

MiRNA to potencjalne biomarkery diagnostyczne i prognostyczne w wielu jednostkach chorobowych, w tym zawale mięśnia sercowego, niewydolności wątroby, sepsie czy udarze niedokrwinnym mózgu. Podczas gdy biomarkery oparte na białkach dla COVID-19 zostały dokładnie zbadane, jak dotąd niewiele badań miało na celu analizę wstępnie wybranych krążących miRNA u pacjentów z COVID-19. Wykazano silny związek kardiometabolicznych miRNA z ciężkością choroby oraz śmiertelnością COVID-19, a kombinacje miRNA poprawiły

skuteczność klasyfikacji ustalonych markerów ciężkości i śmiertelności COVID-19. Dlatego też niniejsze badanie jest pierwszym, w którym zastosowano zarówno podejście obliczeniowe *in silico*, jak i walidację PCR u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.

Podsumowując, badanie pozwoliło lepiej scharakteryzować zmiany ekspresji genów i szlaków sygnałowych związanych ze stanem nadkrzepliwości i zakrzepicy w COVID-19. W badaniu zidentyfikowaliśmy i potwierdziliśmy znaczenie miRNA, które mogą służyć jako nowe biomarkery predykcyjne powikłań zakrzepowo-zatorowych w COVID-19 i mogą być wykorzystane do wczesnej stratyfikacji pacjentów i przewidywania ciężkości rozwoju infekcji u danej osoby. Niekodujące RNA związane ze szlakami zapalnymi oraz układu krzepnięcia zidentyfikowane na podstawie analizy bioinformatycznej mogą służyć jako potencjalne biomarkery pomagające w identyfikacji wczesnych zmian patologicznych w COVID-19.

Ad. 5.

Alteration of circulating platelet-related and diabetes-related microRNAs in individuals with type 2 diabetes mellitus: a stepwise hypoglycaemic clamp study.

Pacjenci z cukrzycą typu 2 (T2DM) są kilkakrotnie bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (CV) w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Wielokierunkowa modyfikacja czynników ryzyka CV, w tym kontrola glikemii, ma kluczowe znaczenie w prewencji zdarzeń CV w tej populacji pacjentów. U pacjentów z T2DM wykazano związek między występowaniem ciężkich epizodów hipoglikemii, a ryzykiem zachorowalności i śmiertelności z powodu zdarzeń CV. Dodatkowo, hipoglikemia zwiększa ryzyko powikłań CV poprzez nasilone działanie czynników prozakrzepowych. Nasilona aktywacja płytek krwi w odpowiedzi na ostrą hipoglikemię jest wynikiem uwalniania katecholamin, co prowadzi do nasilenia stanu zapalnego i w konsekwencji destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wydaje się, że, krążące miRNA związane ze stanem zapalnym i funkcją płytek krwi udział w procesach aktywacji i agregacji płytek mogą okazać się przydatnymi biomarkerami w ocenie ryzyka wystąpienia epizodów CV związanych z hipoglikemią u pacjentów z T2DM.

Do badania na podstawie analizy bioinformatycznej zostały wybrane miRNA związane z procesami aktywacji płytek krwi (hsa-miR-16, hsa-miR-34a, hsa-miR-129-2, hsa-

miR-15a, hsa-miR-15b, hsa-miR-106a). Dodatkowo, analizowano ekspresję miR-223 i miR-126, które należą do miRNA obecnych w płytkach krwi i biorą udział w reaktywności płytek.

Celem pracy było ustalenie wpływu eksperymentalnie indukowanej hipoglikemii na wyselekcjonowane miRNA u osób we wczesnym stadium T2DM stosujących monoterapię metforminą, bez dodatkowej terapii przeciwplatekowej i hipoglikemizującej. W trakcie eksperymentu pacjenci byli poddani stopniowej klamrze hipoglikemicznej, a następnie obserwowani przez 7 dni. Ocenę ekspresji miRNA przeprowadzono w próbach pobranych od uczestników badania klinicznego (Impact of Hypoglycaemia in Patients With Diabetes Mellitus Type 2 on PLATElet Activation (Diaplate), numer badania: NCT03460899) w ramach współpracy międzynarodowej z Division of Endocrinology and Diabetology, Interdisciplinary Metabolic Medicine Trials Unit, Medical University of Graz w Austrii. Analiza laboratoryjna niekodującego RNA została wykonana w Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centrum Badań Przedklinicznych (CBP) przez Ceren Eyiletten.

Ekspresja krążących miR-106a-5p, miR-15b, miR-15a, miR-16-5p, miR-223 i miR-126 była zwiększona po zastosowaniu klamry euglikemicznej, a następnie hipoglikemicznej, a każda zmiana charakteryzowała się określonym trendem czasowym. Nie zaobserwowano zmian ekspresji pod wpływem klamry euglikemicznej oraz hipoglikemicznej dla miR-129-2-3p, miR-92a-3p i miR-34a-3p. Wykazano, że ekspresja miR-16-5p była negatywnie skorelowana ze stężeniem interleukiny (IL)-6, międzykomórkową cząsteczką adhezyjną (ICAM) i naczyniową cząsteczką adhezyjną (VCAM) (odpowiednio $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,016$), podczas gdy ekspresja miR-126 było pozytywnie skorelowane ze stężeniem VCAM ($p<0,001$). Wykazano negatywne korelacje pomiędzy ekspresją miR-16-5p, miR-126 a czynnikami krzepnięcia, w tym czynnikiem VIII i czynnikiem von Willebranda (vWF). Spośród wszystkich badanych miRNA, ekspresja miR-126, miR-129-2-3p i miR-15b korelowały z funkcją płytek krwi. Analiza bioinformatyczna wybranych miRNA zaangażowanych w funkcję płytek krwi wykazała silny wpływ na sygnalizację IL-2. Stwierdzono również istotny wpływ badanych miRNA na szlaki związane z nowotworami, chorobami CV, hiperglikemią i chorobami neurologicznymi.

Dotychczas w nielicznych badaniach oceniano bezpośredni wpływ hipoglikemii na parametry zakrzepowe, funkcję płytek krwi i biomarkery zapalne. W pierwszym etapie, przy użyciu narzędzi bioinformatycznych, określiliśmy kluczowe funkcje biologiczne i szlaki sygnalizacyjne związane z miRNA z najbardziej znaczącym wzorcem ekspresji różnicowej w

T2DM związanym z metabolizmem glukozy, stanem zapalnym, powikłaniami zakrzepowozatorowymi i funkcją płytek krwi. W fazie eksperymentalnej badania po raz pierwszy wykazano trwałe zmiany ekspresji kilku miRNA, w tym miR-15a, miR-15b, miR-16, miR-223, miR-126 do 7 dni po hipoglikemii wywołanej klamrą hiperinsulinemiczno-hipoglikemiczną. Obserwowana ekspresja miRNA w trakcie eksperymentu prezentowała podobny wzór zmian jak biomarkery aktywacji płytek krwi. Co więcej, analiza bioinformatyczna zidentyfikowała szlaki sygnalizacyjne związane z punktami uchwytu w płytkach krwi dla wybranych miRNA w sygnalizacji nowotworowej i IL-2 jako te, na które wszystkie walidowane miRNA miały największy wpływ.

W badaniu stwierdzono, że hipoglikemia znacząco wpływa na ekspresję miRNA związanych z płytkami krwi, a trend czasowy pokrywa się z aktywacją płytek. Badanie pokazuje, że miRNA mogą być wykorzystane jako biomarkery aktywacji płytek krwi w odpowiedzi na hipoglikemię, ponieważ epizody hipoglikemii prawdopodobnie wpływają na uwalnianie miRNA przez aktywowane płytki krwi. Z tego względu, analiza miRNA pochodzących z płytek krwi może pomóc w lepszym monitorowaniu krótko- i długoterminowego ryzyka zdarzeń CV u pacjentów z T2DM. Znacząca rola płytek krwi i związanych z nimi miRNA w wielu procesach prowadzących do powikłań CV w T2DM stanowi obiecujący obszar badań i potencjalnie może znaleźć zastosowanie kliniczne.

Ad. 6.

The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke.

Czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF) wraz z czynnikiem wzrostu nerwów należą do neurotrofin, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju i prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego. BDNF reguluje neurotransmisję, regenerację neuronów oraz plastyczność synaptyczną zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Z kolei, miRNA odgrywają kluczową rolę w wielu procesach biologicznych i patologicznych poprzez regulację ekspresji genów, w tym genu kodującego BDNF. Rolę tych miRNA opisywano w chorobach układu sercowo-naczyniowego, chorobach układu nerwowego czy też cukrzycy. Stanowią one obiecującą grupę biomarkerów oraz potencjalnych celów terapeutycznych w chorobach układu krążenia i cukrzycy, a także w chorobach neurodegeneracyjnych czy udarze niedokrwiennym mózgu. W badaniach nad udarem

niedokrwiennym mózgu zastosowano kilka strategii analitycznych, w tym analizę *in silico* z walidacją wyników w modelach eksperymentalnych lub walidacją wyników za pomocą analizy *in vitro/in vivo*. W oparciu o analizę bioinformatyczną i eksperymenty *in vitro/in vivo*, Let-7i i miR-124 były najbardziej obiecującymi biomarkerami dla predykcji ciężkości udaru. Co ważne, miR-210 został zidentyfikowany jako biomarker udaru niedokrwiennego zarówno w analizie mikromacierzy z wykorzystaniem ludzkiej krwi, jak i przy użyciu narzędzi bioinformatycznych.

W artykule przeglądowym omówiono badania, które dostarczają wiarygodnych dowodów na pośrednictwo miRNA w posttranskrypcyjnej regulacji syntezy BDNF. Przedstawiono kompleksową ocenę aktualnej wiedzy na temat potencjalnych wartości diagnostycznych i prognostycznych miRNA wpływających na ekspresję BDNF oraz ich roli jako biomarkerów chorób układu nerwowego. Ponadto omówiono potencjalną rolę terapeutyczną miRNA związanych z BDNF w chorobach neurodegeneracyjnych i udarze niedokrwiennym mózgu. W artykule przeglądowym stwierdzono, że narzędzia i techniki analizujące interakcje białko-RNA są przydatne w zrozumieniu wzajemnego oddziaływania BDNF oraz miRNA na neurodegenerację, a także procesy uczenia się i pamięci. Zrozumienie roli interakcji BDNF-miRNA pozwoli na poznanie jego wpływu na regenerację tkanki nerwowej w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym.

Praca została wsparta finansowo w ramach grantu badawczego "Preludium" z Narodowego Centrum Nauki, Polska (numer grantu 2017/25/N/NZ5/00545), w którym Ceren Eyiletlen Postula jest kierownikiem projektu.

Ad. 7.

Long Non-coding RNAs as Promising Therapeutic Approach in Ischemic Stroke: a Comprehensive Review

Udar niedokrwienny mózgu stanowi ponad 80% wszystkich udarów, a główną przyczyną jest zmniejszenie dopływu krwi do tkanki mózgowej. Powoduje to szereg reakcji patologicznych, takich jak nasilenie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i w konsekwencji nekrozy neuronów. Długie niekodujące RNA (lncRNA) to klasa niekodujących RNA, które odgrywają kluczową rolę w różnych procesach komórkowych, w tym w różnicowaniu, apoptozie, jak również w regulacji ekspresji genów. Zmiany ekspresji lncRNA są często

związane z dysregulacją szlaków sygnałowych, w tym szlaków fizjologicznych i patofizjologicznych procesów neuronalnych. Dodatkowo, lncRNA może działać jako konkurencyjne endogenne RNA dla miRNA poprzez wiązanie się z nim, zmniejszając w ten sposób jego regulacyjny wpływ na mRNA. W tym artykule przeglądowym skupiono się na lncRNA, które są w stanie regulować kluczowe czynniki zaangażowane w uszkodzenie niedokrwienne, takie jak przeciążenie wapniem czy toksyczność glutaminianu. Omówiono również związki lncRNA z procesami patologicznymi, które mogą przyczyniać się do zaostrzenia urazu niedokrwinnego, takimi jak autofagia, zapalenie i stres oksydacyjny. Ponadto przedstawiono lncRNA zaangażowane w mechanizmy neuroprotektoryjne oraz aktualną wiedzę dotyczącą lncRNA jako obiecujących metod terapeutycznych w udarze niedokrwinnym mózgu.

Na podstawie przeglądu literatury lncRNA GAS5, lncRNA N1LR, lncRNA Oprm1, lncRNA Rian, lncRNA CHRF, lncRNA Gm11974, lncRNA MALAT1, lncRNA SNHG12, lncRNA H19, lncRNA KCNQ1OT1, lncRNA RMST, lncRNA MEG3 i lncRNA TUG1 zostały wytypowane jako potencjalne cele terapeutyczne w udarze niedokrwinnym. Jedną z głównych zalet zastosowania lncRNA w leczeniu udaru niedokrwinnego mózgu jest możliwość ich interakcji z miRNA i koordynowania ich funkcji. Dlatego lncRNA funkcjonują jako cząsteczki konkurencyjne dla miRNA i hamują/stymulują modulacyjną rolę miRNA pośrednio wpływając na mRNA. Ponadto, ponieważ lncRNA może regulować poziom ekspresji miRNA daje to możliwość wykorzystania miRNA jako biomarkerów odpowiedzi terapeutycznej na konkretne lncRNA. Ekspresja lncRNA jest wysoce specyficzna dla tkanki, choroby i etapów rozwoju, co sugeruje, że ingerencja terapeutyczna skierowana na lncRNA może mieć większe zastosowanie niż ukierunkowanie na miRNA, które rzadko jest specyficzne dla danej tkanki. Z drugiej strony, wykorzystanie lncRNA w praktyce klinicznej napotyka wiele ograniczeń: (i) nieliczne badania na materiale ludzkim; (ii) poszczególne cząsteczki badane u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu, takie jak MALAT1 i Rian, nie są specyficzne tylko dla udaru niedokrwinnego. Na podstawie naszego kompleksowego przeglądu można stwierdzić, że lncRNA MALAT1, SNHG12, MEG3 i H19 wydają się być najbardziej obiecującymi lncRNA w zakresie regulacji procesów patofizjologicznych, które są zaangażowane w procesy patofizjologiczne leżące u podstaw udaru niedokrwinnego mózgu.

Praca została wsparta finansowo w ramach grantu badawczego "OPUS" z Narodowego Centrum Nauki, Polska (numer grantu 2018/31/B/NZ7/01137), w którym Ceren Eyiletlen Postula jest współwykonawcą projektu oraz "Preludium" z Narodowego Centrum Nauki,

Polska (numer grantu 2017/25/N/NZ5/00545), w którym Ceren Eyiletlen Postula jest PI projektu.

Ad. 8.

The Importance of Non-Coding RNAs in Neurodegenerative Processes of Diabetes-Related Molecular Pathways

U blisko połowy pacjentów cukrzyca jest nieprawidłowo kontrolowana, co prowadzi do szeregu powikłań makro- i mikronaczyniowych, w tym do chorób układu krążenia (CVD), neuropatii cukrzycowej, nefropatii i retinopatii. Zmiany ekspresji miRNA i lncRNA wraz z ich związkiem z mechanizmami patofizjologicznymi w przewlekłej hiperglikemii zostały dobrze udokumentowane w neuropatii cukrzycowej.

Celem przeglądu piśmiennictwa było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat miRNA i lncRNA w neurodegeneracji i procesach neuroregeneracyjnych towarzyszących cukrzycy.

W artykule przedstawiono znaczenie niekodujących RNA w procesach neurodegeneracji, w tym w stresie oksydacyjnym, apoptozie, hipoksji, angiogenezie, stanach zapalnych, autofagii oraz funkcji śródbłonna naczyń włosowatych. Omówiono kilka osi sygnalizacyjnych, takich jak lncRNA/mRNAs/miRNAs odnoszących się do obwodowej neuropatii cukrzycowej, retinopatii cukrzycowej, a także neuropatii cukrzycowej rogówki. W szczególności dokonano przeglądu osi sygnalizacyjnych lncRNA MIAT/miR-150-5p/VEGF, TRPM7/miR-34a, Akt/Nfr2/HO-1 Apoptosis, Akt/GSK3 i PI3K/Akt, NEAT1/BDNF/miR497. W pracy przeglądowej opisano rolę kilku niekodujących RNA, których ekspresja jest zaburzona w wyniku nieprawidłowej regulacji glikemii. Przedstawiono także aktualne badania, które wskazywały na obiecującą rolę tych cząsteczek jako potencjalnych metod terapeutycznych w nowych terapiach opartych na miRNA i lncRNA. Na podstawie tego aktualnego przeglądu można stwierdzić, że wykorzystanie miRNA/lncRNA o charakterze antagonistycznym lub mimetycznym może być nowatorskim sposobem leczenia, ponieważ wyciszenie niektórych z tych cząsteczek wykazuje działanie ochronne, podczas gdy inne wykazują działanie ochronne poprzez ich nadekspresję.

Praca została wsparta finansowo w ramach grantu badawczego "OPUS" z Narodowego Centrum Nauki, Polska (numer grantu 2018/31/B/NZ7/01137), w którym Ceren Eyiletten Postula jest współbadaczem projektu.

C. Wnioski

1. Wykorzystanie metod bioinformatycznych jest ważnym i efektywnym krokiem w zrozumieniu roli regulacyjnej niekodujących RNA oraz identyfikacji ich celów. Ze względu na dużą liczbę celów dla każdego niekodującego RNA niemożliwym jest poleganie jedynie na eksperymentach *in vitro* i *in vivo*. **Z tego względu obecnie proponuje się integrację wyników uzyskanych z analiz *in silico* z dostępną wiedzą biologiczną, w tym z danymi dotyczącymi ekspresji. Takie zintegrowane podejście może być użyteczne w odkrywaniu nowych biomarkerów i celów terapeutycznych. Wykorzystanie narzędzi obliczeniowych i tkankowo-specyficznych profili ekspresji może pomóc w identyfikacji kluczowych regulatorów choroby. Analiza *in silico* powinna być przeprowadzona jako element predykcji wykorzystania niekodujących RNA w chorobach neurodegeneracyjnych, neuronaczyniowych i sercowo-naczyniowych.**
2. Wyniki uzyskane w analizie bioinformatycznej *in silico* zostały potwierdzone w badaniach w grupie ultramaratończyków. W szczególności, ujemna korelacja między miR-125a-5p i stężeniem mleczanu oraz miR-1-3p i hs-CRP wskazują na ich rolę w adaptacji do ekstremalnego wysiłku fizycznego. **Ekstremalny wysiłek fizyczny, którego przykładem jest ultramaraton, wiąże się ze zmianami w ekspresji krążących miRNA związanych ze stanem zapalnym, włóknieniem i funkcją mięśnia sercowego.**
3. W grupie ultramaratończyków zaobserwowano ujemne korelacje pomiędzy VO₂max/kg a względną ekspresją miR-125a-5p i miR-126, natomiast dodatnie korelacje pomiędzy grubością kompleksu intima-media tętnic szyjnych wspólnych (CIMT) a miR-125a-5p i miR-126. **Wybrane miRNA mogą służyć jako biomarker wczesnych zmian patologicznych prowadzących do obciążenia miażdżycą u sportowców, a powiązanie miRNA z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego wskazuje na możliwość wykorzystania tych cząsteczek jako wczesnych biomarkerów w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych.**

4. Wyniki analizy *in silico* zostały potwierdzone w populacji pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. Na podstawie krzywej ROC wykazano wartość predykcyjną dla miR-19a-3p i let-7f w ocenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Pacjenci z umiarkowanie ciężkim przebiegiem klinicznym udaru niedokrwiennego mózgu mieli znacząco podwyższony poziom ekspresji miR-19a-3p w porównaniu z pacjentami z niewielkim udarem w pierwszym dniu od wystąpienia epizodu niedokrwiennego, co wskazuje na predykcyjną przydatność miR-19a-3p w ocenie ciężkości choroby. **Selekcja niekodujących RNA za pomocą narzędzia *in silico* opartego na procesach leżących u podstaw patofizjologii udaru niedokrwiennego mózgu może być korzystna dla wczesnej diagnostyki zdarzeń niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego.**
5. Analizy *in silico* miRNA związanych z płytkami krwi zostały potwierdzone u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ekspresja miR-106a-5p, miR-15b, miR-15a, miR-16-5p, miR-223 i miR-126 była zwiększona po zastosowaniu klamry euglikemicznej, a następnie hipoglikemicznej, przy czym każda ze zmian miała odrębny trend czasowy. Stwierdzono ujemne korelacje między miR-16-5p, miR-126 a czynnikami krzepnięcia, w tym czynnikiem VIII i czynnikiem von Willebranda. MiR-126, miR-129-2-3p i miR-15b wykazywały korelację z funkcją płytek krwi. Hipoglikemia może istotnie wpływać na ekspresję miRNA związanego z płytkami krwi, pokrywając się z czasem aktywacji płytek. **Sugeruje to, że miRNA mogą być wykorzystane jako biomarkery aktywacji płytek krwi w odpowiedzi na hipoglikemię, ponieważ są one prawdopodobnie uwalniane przez płytki krwi po aktywacji pod wpływem epizodów hipoglikemii. Jeśli miRNA pochodzące z płytek krwi okaże się przydatne w badaniach klinicznych, może stać się pomocnym markerem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą.**
6. U pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 potwierdzono obecność miRNA związanych z zakrzepicą, przewidywanych metodą *in silico*. Niska wyjściowa ekspresja miR-16-5p wykazała przydatność predykcyjną w ocenie długości pobytu w szpitalu lub śmierci w obserwacji jako złożonego punktu końcowego u pacjentów z COVID-19. **Zidentyfikowaliśmy i potwierdziliśmy znaczenie miRNA, które mogą służyć jako nowe, związane z zakrzepicą biomarkery predykcyjne powikłań COVID-19 i mogą być wykorzystane do wczesnej stratyfikacji pacjentów i przewidywania ciężkości rozwoju infekcji u danej osoby.**
7. W pracy przeglądowej opisaliśmy zależność pomiędzy zmianą ekspresji niekodujących RNA a deficytem neurologicznym u pacjentów z udarem mózgu. Może to wskazywać, że interwencja polegająca na zmianie ekspresji niekodującego RNA może potencjalnie

ograniczyć zasięg zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego spowodowanego niedokrwieniem. Wiele badań potwierdziło kluczowy wpływ modyfikacji niekodującego RNA w autofagii, angiogenezie i stresie oksydacyjnym w udarze niedokrwiennym mózgu. **Należy podkreślić znaczenie długich niekodujących RNA takich jak MALAT1, H19 i SNHG12, które są jednocześnie zaangażowane w regulację tych procesów, co potencjalnie może świadczyć o zwiększonej skuteczności terapeutycznej. Ponadto w przypadku autofagii w udarze niedokrwiennym mózgu należy zauważyć, że ma ona pozytywny wpływ tylko w początkowych fazach niedokrwienia. Natomiast przedłużająca się autofagia prowadzi do nadmiernej destrukcji tkanki mózgowej. Zatem niekodujące RNA, które są w stanie ukierunkować autofagię w udarze niedokrwiennym, powinny być wysoce specyficzne dla fazy wczesnej reperfuzji.**

8. Niekodujące RNA wydają się odgrywać kluczową rolę w modulacji neurodegeneracji wywołanej cukrzycą a ich molekularne powiązania zostały szeroko omówione w pracy przeglądowej. Pomimo, że mechanizmy leżące u podstaw neurodegeneracji cukrzycowej wciąż nie są w pełni poznane, wcześniejsze badania podkreślały kluczową rolę apoptozy, stresu oksydacyjnego, zapalenia i dysfunkcji mitochondriów. **Opisaliśmy, że nowatorskie leczenie oparte na niekodujących RNA może być osiągnięte poprzez zastosowanie antagonistów lub agonistów miRNA/lncRNA, ponieważ wyciszenie lub nadekspresja niektórych z tych cząsteczek wykazuje działanie ochronne. Dodatkowo zwróciliśmy uwagę, że miR-182, miR-150 i długi niekodujący RNA MIAT mogą mieć wpływ na procesy zapalne rogówki i siatkówki wywołane cukrzycą.**

D. Wykorzystania Wyników Badań

Prezentowany cykl publikacji koncentruje się na wykorzystaniu nowych metod oceny niekodujących RNA wyselekcjonowanych za pomocą analizy *in silico* i ich zastosowaniu we wczesnej diagnostyce zmian patofizjologicznych w układzie mózgowo-naczyniowym i sercowo-naczyniowym. Wyniki prezentowanych badań są źródłem nowych doniesień na temat związku nadmiernej aktywności fizycznej i niekodujących RNA w regulacji procesów zapalnych i włóknienia serca (**publikacja 1**). Dodatkowo, dostarczają również nowych informacji pozwalających na lepsze zrozumienie mechanizmów molekularnych regulujących funkcję niekodujących RNA, w kontekście wczesnych zmian patologicznych prowadzących do rozwoju miażdżycy u sportowców w porównaniu z grupą kontrolną (**publikacja 2**).

Prezentowane badania wykazały również, że narzędzia bioinformatyczne są dobrą i precyzyjną metodą przewidywania mechanizmów molekularnych związanych z niekodującymi RNA w zmianach epigenetycznych i epigenomicznych występujących w chorobach układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego (**publikacja 3-5**). Dodatkowo, po raz pierwszy w **publikacji nr 4** poprzez analizę bioinformatyczną zidentyfikowaliśmy miRNA potencjalnie związane z funkcją i aktywacją płytek. Następnie faza eksperymentalna badania potwierdziła powiązanie tych miRNA z funkcją płytek, procesami krzepnięcia i markerami zapalnymi.

Od 2020 roku opublikowano kilka predykcyjnych analiz bioinformatycznych dotyczących roli miR-16 w infekcji COVID-19. Jednak **publikacja 5** jest pierwszym oryginalnym artykułem, w którym przedstawiono analizę bioinformatyczną, której wyniki zostały potwierdzone eksperymentalne u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Podobnie w populacji pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, **publikacja 3** jest pierwszą pracą, w której wykazano, że miR-19 jest potencjalnym biomarkerem prognostycznym ciężkości udaru mózgu. Następnie w **publikacjach 3 i 5** zidentyfikowano i uwierzytelniono niekodujące RNA, które mogą służyć jako biomarkery związane z zakrzepicą i płytkami krwi, prognostyczne dla powikłań COVID-19 i udaru niedokrwiennego mózgu. Dodatkowo, wykazano także, że biomarkery te mogą być wykorzystane do wczesnej stratyfikacji pacjentów i przewidywania ciężkości rozwoju choroby u danej osoby.

V. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI

a. *Podsumowanie Dorobku Naukowego Na Podstawie Analizy Bibliometrycznej*

Mój dorobek naukowy w dniu wykonania dołączonej do autoreferatu analizy bibliometrycznej z dn. 10.11.2022 r. obejmuje **60 artykułów**, w tym:

- **36 prac oryginalnych**, w tym 36 prac pełnotekstowych (w 13 jestem pierwszą autorką lub autorką korespondencyjną), 28 opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora
- **24 prac poglądowych** (w 8 jestem pierwszą autorką lub autorką korespondencyjną), 18 opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora

Podsumowanie danych bibliometrycznych – łącznie:

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MEiN	IF	MEiN
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	20,613	305	133,029	2745
Prace pogładowe	25,151	239	93,025	1910
RAZEM	45,764	544	226,060	4655

Łączny Impact Factor: **271,824** (wg listy Journal Citation Reports wg roku opublikowania)

Punktacja MNiE: **5199**

Index Hirsha:

16 (wg bazy Web of Science z dn. 10.11.2022)

16 (wg bazy Scopus z dn. 10.11.2022)

Liczba cytowań (bez autocytowań)

651(wg bazy Web of Science z dn. 10.11.2022)

642 (wg bazy Scopus z dn. 10.11.2022)

b. Opis Aktywności Naukowej Poza Osiągnięciem O Którym Mowa W Art. 219 Ust. 1 Pkt. 2 Ustawy

Zagadnienia badawcze nieuwzględnione w cyklu habilitacyjnym

Od samego początku mojej kariery naukowej chciałam pracować w interdyscyplinarnym i międzynarodowym zespole badawczym ze względu na znaczący potencjał, jaki widzę w badaniach translacyjnych, które łączą wiedzę i doświadczenie naukowców z dziedzin nauk podstawowych i klinicznych.

W obszarze moich zainteresowań znajduje się analiza niekodujących RNA i podłoża genetycznego w wielu chorobach, tj. choroby neurodegeneracyjne, udar niedokrwieny mózgu oraz w cukrzycy. Opublikowałam następujące wyniki badań:

- Identyfikacja najbardziej obiecujących wczesnych biomarkerów (w tym niekodujących RNA) do przewidywania i wczesnego wykrywania powikłań neurodegeneracyjnych i neuronaczyniowych w populacji chorych na cukrzycę.
- Opisanie związku długich niekodujących RNA i miRNA z procesami neurodegeneracyjnymi szlaków molekularnych związanych z cukrzycą.
- Opisanie związku czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) z miRNA w chorobach neurodegeneracyjnych i udarze niedokrwienym mózgu.
- Opisanie związku pomiędzy stężeniem BDNF w surowicy, reaktywnością płytek krwi i markerami stanu zapalnego oraz jego powiązania z wariantami genu kodującego BDNF u pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Identyfikacja dziesięciu najbardziej znaczących genów (tj. HMGB1, YWHAZ, PIK3R1, STAT3, MAPK1, CBX5, CAPZB, THBS1, TNFRSF10B, RCOR1) związanych ze stanem zapalnym, krzepnięciem krwi i aktywacją płytek krwi, a będących celem działania miRNA w udarze niedokrwienym mózgu.
- Opisanie związku częstych wariantów genetycznych w genach szlaku aktywacji płytek (tj. RGS7 i ANKS1B) z udarem niedokrwienym mózgu o dużych naczyniach.
- Opisanie związku pomiędzy udarem niedokrwienym mózgu a 6 rzadkimi funkcyjnymi i uszkodzającymi wariantami w genach purynergicznym (locus P2RY1 i P2RY12) oraz w genie kanału potasowego (KCNQ1). Przewidywane właściwości najbardziej uszkodzających wariantów w P2RY1, P2RY12 i KCNQ1 potwierdzone in vitro.
- Opisanie związku poziomu BDNF w surowicy z reaktywnością płytek krwi i leczeniem przeciwcukrzycowym.

Część swojej pracy habilitacyjnej zrealizowałam we współpracy z Uniwersytetem Magna Graecia w Catanzaro we Włoszech. Współpracę międzynarodową nawiązałam podczas realizacji pracy doktorskiej, w ramach której odbyłam tam 3-miesięczny staż naukowy. Podczas stażu zostałam przeszkolona w zakresie wykonywania analiz mikromacierzy przy użyciu platformy Affymetrix oraz droplet digital PCR.

Po obronie pracy doktorskiej współpracowałam również z Uniwersytetem Medycznym w Wiedniu i odbyłam tam szkolenie "Advanced statistical analysis for scientific researches" pod nadzorem prof. dr hab. Jolanty Siller-Matuli.

Otrzymałam również stypendium Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na staż naukowy na University of Amsterdam-Medical Center. Podczas 2-miesięcznego pobytu odbyłam szkolenie "Determination of platelet-derived, endothelium-derived and leukocytes-derived extracellular vesicles from human blood plasma by using Apogee A60 Micro; Apogee Flow Systems, flow cytometry instrument", pod nadzorem dr. Rienk Nieuwland i dr Edwin Van Der Pol, którzy są światowymi liderami w zakresie wykrywania i oceny funkcji pęcherzyków pozakomórkowych (mikrozcząsteczek, egzosomów) oraz płytek krwi w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych.

Ponadto odbyłam 3-miesięczny staż na Uniwersytecie McMaster w Kanadzie w Laboratorium Epidemiologii Genetycznej i Molekularnej na wydziale Medycyny Molekularnej, pod opieką prof. dr Guillaume Pare, który jest dyrektorem Laboratorium Epidemiologii Genetycznej i Molekularnej oraz zastępcą dyrektora Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute. Ta międzynarodowa współpraca została nawiązana w 2019 roku, a nasze wstępne wyniki dotyczące badań biomarkerów w populacji pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu zostały opublikowane i przedstawione przeze mnie na kongresach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (podczas konferencji online w 2020 i 2021 roku oraz w 2022 roku stacjonarnie w Barcelonie) oraz na Międzynarodowym Kongresie Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (online podczas ISTH 2021 i stacjonarnie w 2022 roku w Londynie).

Współpracowałam również z naukowcami z Penn State-Hershey Medical Center z USA, gdzie zostałam przeszkolona w zakresie sekwencjonowania następnej generacji i głębokiego sekwencjonowania oraz analizy walidacyjnej *in vitro* przez Prof. Victora Ruiz-Velasco i Prof. Piotra Janickiego w Laboratorium Genetyki Okołooperacyjnej Kliniki Anestezjologii w Penn State College of Medicine w Hershey, USA. Moim najważniejszym celem naukowym nad którym obecnie pracuję jest opracowanie i wprowadzenie do praktyki klinicznej nowatorskich biomarkerów w chorobach układu krążenia i chorobach naczyniowo-mózgowych.

Poniżej najważniejsze publikacje dotyczące podejmowanych przeze mnie zagadnień badawczych:

1. Rola niekodujących RNA w optymalizacji diagnostyki i farmakoterapii pacjentów z chorobami w chorobach układu krążenia i naczyniowo-mózgowych (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):

Od samego początku moje zainteresowania badawcze skupiały się na poszukiwaniu nowych metod diagnostycznych opartych na biomarkerach, w tym niekodujących RNA. We współpracy z międzynarodowym zespołem badawczym I-COMET skupiliśmy się na potencjale miRNA jako biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych w chorobach neurodegeneracyjnych i neuronaczyniowych. W ramach pracy doktorskiej uzyskałam finansowanie grantu Preludium Narodowego Centrum Nauki Polskiej (NCN). W moim projekcie naukowym wykazałam nadmierną aktywację płytek krwi w populacji pacjentów z udarem mózgu w porównaniu z grupą kontrolną oraz zidentyfikowałam nowe miRNA pochodzące z płytek krwi, które są związane z podwyższeniem reaktywacji płytek krwi regulowanej przez szlak sygnałowy STAT3.

(i) Gasecka A, (...), Eyileten C. *Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. J Clin Med.* 2020 Aug 30;9(9):2807. doi: 10.3390/jcm9092807 (IF: 4,242; Punkty MEiN: 140) ;

(ii) Eyileten C, et al. *MicroRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Ischemic Stroke-A Comprehensive Review and Bioinformatic Analysis. Cells.* 2018 Dec 6;7(12). pii: E249. doi: 10.3390/cells7120249 (IF: 5,656) ;

(iii) Nowak A, (...), Eyileten C. *The role of non-coding RNAs in neuroinflammatory process in multiple sclerosis. Mol Neurobiol.* 2022 May 19. doi: 10.1007/s12035-022-02854-y; (IF: 5,686; Punkty MEiN: 100)

(iv) Wicik Z, Czajka P, Eyileten C, (...) et al. *The role of miRNAs in regulation of platelet activity and related diseases - a bioinformatic analysis. Platelets.* 2022 Mar 14:1-13. doi: 10.1080/09537104.2022.2042233) (IF: 4,236; Punkty MEiN: 70) as well as in type 2 diabetes

(v) Pordzik J#, Eyileten C#, et al. *MiR-126 Is an Independent Predictor of Long-Term All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Med.* 2021 May 28;10(11):2371. doi: 10.3390/jcm10112371 (IF: 4,964; Punkty MEiN: 140)).

Obecnie kieruję zespołem badawczym realizującym trzy projekty finansowane w ramach grantów naukowych Narodowego Centrum Nauki (NCN). Jestem głównym badaczem projektu NCN PRELUDIUM i projektu NCN SONATA. Jestem również współbadaczem w innym projekcie PRELUDIUM (wykaz poniżej w odpowiednim rozdziale) i OPUS. Ponadto, jestem opiekunem 3 mini grantów studenckich finansowanych przez Warszawski Uniwersytet Medyczny (opiekun każdego projektu) oraz głównym badaczem i opiekunem 3 grantów dla młodych naukowców finansowanych przez Warszawski Uniwersytet Medyczny (jeden jako główny badacz i dwa jako opiekun naukowy). Wszystkie przyznane granty dotyczą rozwoju nowych metod diagnostycznych opartych na technologiach niekodujących RNA (i) we wczesnej diagnostyce zawału serca oraz (ii) w diagnostyce chorób naczyń mikrokrążenia. Wszystkie prace oryginalne dotyczące niekodujących RNA i opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora zostały włączone do cyklu habilitacyjnego lub są w przygotowaniu.

2. Niekodujące RNA jako biomarkery w różnych chorobach, prace przeglądowe (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):

Poniższy cykl prac dotyczy nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w chorobach kardiologicznych u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Prace przeglądowe powstały dzięki interdyscyplinarnej współpracy z Uniwersytetem Magnae Gracia w Catanzaro oraz Uniwersytetem Medycznym w Wiedniu.

Pierwsza praca przeglądowa, oparta na analizie literatury uwzględniającej również analizę bioinformatyczną, podsumowała aktualne dane dotyczące miRNA jako nowych biomarkerów w diagnostyce i ocenie ryzyka u pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną. Druga praca przeglądowa dotyczyła potencjału terapeutycznego najważniejszych niekodujących RNA w chorobie wieńcowej. Trzecia praca przeglądowa dotyczyła zmian epigenetycznych związanych z patofizjologią chorób sercowo-naczyniowych, które powstały jako skutek treningu wyrzymanościowego.

Czwarta i piąta praca przeglądowa w sposób kompleksowy przedstawiają rolę niekodujących RNA w różnych procesach patofizjologicznych, w tym w chorobach układu sercowo-naczyniowego, w kardiomiopatii cukrzycowej oraz w funkcji płytek krwi. Kompleksowa analiza wykazała, że niekodujące RNA odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy poprzez regulację wielu genów, przez co wzbudzają duże zainteresowanie naukowców jako biomarkery diagnostyczne, prognostyczne oraz jako potencjalna strategia

terapeutyczna w powikłaniach cukrzycy, takich jak kardiomiopatia cukrzycowa. W ostatniej pracy przeglądowej podsumowano najistotniejsze informacje dotyczące niekodujących RNA, które są bezpośrednio lub pośrednio modulowane poprzez zmiany przepływu naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów leżących u podstaw i ich potencjalnego zastosowania jako biomarkerów chorób kardiologicznych.

1. Sabatino J, Wicik Z, De Rosa S, **Eyiletan C**, Jakubik D, Spaccarotella C, Mongiardo A, Postula M, Indolfi C. MicroRNAs fingerprint of bicuspid aortic valve. *J Mol Cell Cardiol.* 2019 Jul 3;134:98-106. **IF: 4,133; Punkty MEiN: 140**
2. Zareba L, Fitas A, Wolska M, Junger E, **Eyiletan C**, Wicik Z, De Rosa S, Siller-Matula JM, Postula M. MicroRNAs and Long Noncoding RNAs in Coronary Artery Disease: New and Potential Therapeutic Targets. *Cardiol Clin.* 2020 Nov;38(4):601-617. doi: 10.1016/j.ccl.2020.07.005. **IF: 2,213; Punkty MEiN: 70**
3. Sopińska A, Zareba L, Wicik Z, **Eyiletan C**, Jakubik D, Siller-Matula JM, De Rosa S, Malek LA, Postula M. MicroRNAs as Biomarkers of Systemic Changes in Response to Endurance Exercise-A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel).* 2020 Oct 13;10(10):813. doi: 10.3390/diagnostics10100813. **IF: 3,706; Punkty MEiN: 70**
4. Jakubik D, Fitas A, **Eyiletan C**, Jarosz-Popek J, Nowak A, Czajka P, Wicik Z, Sourij H, Siller-Matula JM, De Rosa S, Postula M. MicroRNAs and long non-coding RNAs in the pathophysiological processes of diabetic cardiomyopathy: emerging biomarkers and potential therapeutics. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Feb 27;20(1):55. doi: 10.1186/s12933-021-01245-2. **IF: 8,949; Punkty MEiN: 140**
5. Czajka P, Fitas A, Jakubik D, **Eyiletan C**, Gasecka A, Wicik Z, Siller-Matula JM, Filipiak KJ, Postula M. MicroRNA as Potential Biomarkers of Platelet Function on Antiplatelet Therapy: A Review. *Front Physiol.* 2021 Apr 15;12:652579. doi: 10.3389/fphys.2021.652579. **IF: 4,755; Punkty MEiN: 100**
6. De Rosa S, Iaconetti C, **Eyiletan C**, Yasuda M, Albanese M, Polimeni A, Sabatino J, Sorrentino S, Postula M, Indolfi C. Flow-Responsive Noncoding RNAs in the Vascular System: Basic Mechanisms for the Clinician. *J Clin Med.* 2022 Jan 17;11(2):459. doi: 10.3390/jcm11020459. **IF: 4,964; Punkty MEiN: 140**

3. Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe jako biomarkery powikłań zakrzepowych

(Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):

Kolejny cykl prac oryginalnych dotyczy oceny znaczenia diagnostycznego i prognostycznego pęcherzyków pozakomórkowych (EVs) w chorobach układu sercowo-naczyniowego. W ramach ugruntowanej współpracy z dr hab.n. med. Aleksandrą Gasecką (Warszawski Uniwersytet Medyczny) i Edwinem van der Pol (University of Amsterdam-Medical Center) opublikowaliśmy prace oryginalne i przeglądowe przedstawiające EVs jako nowe biomarkery aktywacji płytek krwi oraz aktywności prokoagulacyjnej u pacjentów leczonych przeciwplatekowo po zawale mięśnia serca. Nasze prace koncentrowały się na wpływie EVs na zaburzenia homeostazy po zawale mięśnia sercowego i remodelingu serca oraz ich roli u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH).

W pierwszej i drugiej z wymienionych prac oryginalnych zidentyfikowano nowy mechanizm działania leku przeciwplatekowego stosowanego u pacjentów z zawałem serca, polegający na hamowaniu uwalniania EVs o właściwościach prozapalnych i prozakrzepowych. W analizie wykorzystano próbki uzyskane od pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym AFFECT. Trzecie badanie po raz pierwszy oceniło wartość predykcyjną EVs w remodelingu lewej komory. Ostatnia praca oryginalna wykazała, że pacjenci z PAH leczeni analogami prostacyklin mieli obniżoną reaktywność płytek krwi, niższe stężenie EVs z pochodzących z aktywowanych płytek i leukocytów, opóźnione tworzenie skrzepu platekowego i zmniejszoną objętość skrzepu w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie wykazało zatem, że pacjenci z PAH leczeni analogami prostacykliny mają znacznie upośledzoną funkcję płytek krwi w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi tych leków, co może predysponować do krwawienia. Ponadto opublikowano pracę przeglądową, w której przedstawiono znaczenie kliniczne płytek krwi w chorobach układu sercowo-naczyniowego i podsumowano rolę receptorów P2Y12 w aktywacji płytek krwi.

1. Gasecka A, Nieuwland R, Budnik M, Dignat-George F, **Eyileten C**, Harrison P, Lacroix R, Leroyer A, Opolski G, Pluta K, van der Pol E, Postuła M, Siljander P, Siller-Matula JM, Filipiak KJ. Ticagrelor attenuates the increase of extracellular vesicle concentrations in plasma after acute myocardial infarction compared to clopidogrel. *J Thromb Haemost.* 2019 Dec 12 **(IF: 5,824; Punkty MEiN: 140)**.
2. Gasecka A, Nieuwland R, Budnik M, Dignat-George F, **Eyileten C**, Harrison P, Huczek Z, Kapłon-Cieślicka A, Lacroix R, Opolski G, Pluta K, van der Pol E, Postuła M, Leroyer A,

Siljander P, Sturk A, Filipiak KJ. Randomized controlled trial protocol to investigate the antiplatelet therapy effect on extracellular vesicles (AFFECT EV) in acute myocardial infarction. *Platelets*. 2018 Dec 26;1-7. doi: 10.1080/09537104.2018.1557616 (IF: 3,862; Punkty MEiN: 70).

3. Gąsecka A, Pluta K, Solarska K, Rydz B, **Eyileten C**, Postula M, van der Pol E, Nieuwland R, Budnik M, Kochanowski J, Jaguszewski MJ, Szarpak Ł, Mazurek T, Kapłon-Cieślicka A, Opolski G, Filipiak KJ. Plasma Concentrations of Extracellular Vesicles Are Decreased in Patients with Post-Infarct Cardiac Remodelling. *Biology (Basel)*. 2021 Jan 30;10(2):97. doi: 10.3390/biology10020097 (IF: 5,168; Punkty MEiN: 100).
4. Gąsecka A, Banaszekiewicz M, Nieuwland R, van der Pol E, Hajji N, Mutwil H, Rogula S, Rutkowska W, Pluta K, **Eyileten C**, Postuła M, Darocha S, Huczek Z, Opolski G, Filipiak KJ, Torbicki A, Kurzyna M. Prostacyclin Analogues Inhibit Platelet Reactivity, Extracellular Vesicle Release and Thrombus Formation in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(5):1024. doi: 10.3390/jcm10051024. (IF: 4,964; Punkty MEiN: 140).
5. Gąsecka A, Rogula S, **Eyileten C**, Postuła M, Jaguszewski MJ, Kochman J, Mazurek T, Nieuwland R, Filipiak KJ. Role of P2Y Receptors in Platelet Extracellular Vesicle Release. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 23;21(17):6065. doi: 10.3390/ijms21176065. (IF: 5,924; Punkty MEiN: 140).

4. Określenie roli metabolitów bakteryjnych jako biomarkera w chorobach układu sercowo-naczyniowego (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):

Poniższy cykl prac oryginalnych dotyczy oceny znaczenia diagnostycznego i prognostycznego analiz metabolomu i lipidomu w chorobach układu krążenia. Jestem pierwszym autorem dwóch pierwszych prac oryginalnych. Oba badania zostały przeprowadzone w ramach międzynarodowej współpracy z prof. dr Jolantą Siller-Matulą, Uniwersytet Medyczny w Wiedniu, Austria. Próbkę poddane analizie pochodziły od pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym ATLANTIS-SWITCH. Wszystkie publikacje współtworzyli studenci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pracujący w Studenckim Kole Naukowym Farmakogenomiki, którego jestem opiekunem.

W pierwszej pracy oryginalnej (IF 6,05) badano związek metabolitu wątrobowego - N-tlenku trimetyloaminy (TMAO) ze śmiertelnością związaną z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CV) oraz śmiertelnością z przyczyn ogólnych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej. W badaniu stwierdzono, że wysoki poziom TMAO jest silnym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym długoterminowej śmiertelności z powodów CV wśród pacjentów z ACS.

W drugiej pracy oryginalnej (IF 10,41) badano rolę symetrycznej dimetyloargininy (SDMA - jeden z metabolitów szlaku tlenku azotu (NO)) jako czynnika predykcyjnego zdarzeń krwotocznych u pacjentów po ACS leczonych podwójną terapią przeciwplatekową (DAPT). Stwierdzono, że wyższe stężenie SDMA wiąże się z mniejszą reaktywnością płytek krwi oraz ryzykiem zdarzeń krwotocznych u pacjentów z ACS otrzymujących DAPT. W naszym badaniu uznano SDMA za potencjalny biomarker służący do indywidualizacji czasu trwania i siły działania terapii przeciwplatekowej w populacji chorych z ACS obciążonej wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych. Trzecia praca oryginalna (IF 6,92) została zrealizowana w ramach badania klinicznego AFFECT u pacjentów z ostrym zawałem serca we współpracy z dr hab. n. med. Aleksandrą Gasecką. Badanie wykazało, że SDMA może być niezależnym czynnikiem predykcyjnym poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

1. **Eyileten C**, Jarosz-Popek J, Jakubik D, Gasecka A, Wolska M, Ufnal M, Postula M, Toma A, Lang IM, Siller-Matula JM. Plasma Trimethylamine-N-Oxide Is an Independent Predictor of Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 29;8:728724. doi: 10.3389/fcvm.2021.728724 (**IF: 5,846; Punkty MEiN: 40**).
2. **Eyileten C**, Gasecka A, Nowak A, Jarosz-Popek J, Wolska M, Dizdarevic AM, Lang IM, Postula M, Ufnal M, Siller-Matula JM. High concentration of symmetric dimethylarginine is associated with low platelet reactivity and increased bleeding risk in patients with acute coronary syndrome. *Thromb Res.* 2022 May;213:195-202. doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.025. (**IF: 10,407; Punkty MEiN: 100**).
3. Gąsecka A, Szwed P, Jasińska K, Fidali O, Kłębukowska A, **Eyileten C**, Postula M, Szarpak Ł, Mazurek T, Opolski G, Filipiak KJ, Ufnal M. Symmetric Dimethylarginine is Altered in Patients After Myocardial Infarction and Predicts Adverse Outcomes. *J Inflamm Res.* 2021 Aug 10;14:3797-3808. doi: 10.2147/JIR.S316078 (**IF: 4,631; Punkty MEiN: 140**).

5. Publikacje związane z chorobami układu krążenia i układu naczyniowo-mózgowego

(Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):

Byłam współautorem kilku różnych prac oryginalnych i przeglądowych związanych z chorobami układu krążenia i naczyniowo-mózgowego. Pierwsza praca oryginalna dotyczyła ukierunkowanego, głębokiego sekwencjonowania DNA, a następnie walidacji *in vitro*. Badanie przygotowania DNA do sekwencjonowania oraz analiza walidacyjna *in vitro* zostały wykonane w PennState University Hershey-Medical Center, USA podczas stażu w laboratorium prof. Victora Ruiz-Velasco pod nadzorem dyrektora Laboratorium Genomowego, prof. dr hab. Piotra J. Janickiego. Badanie wykazało zwiększone obciążenie rzadkimi wariantami dla 54 genów związanych z funkcją płytek krwi oraz zidentyfikowało przypuszczalną rolę rzadkich wariantów uszkodzających w genie KCNQ1 w podatności na udar niedokrwienny dużych naczyń w populacji polskiej.

Druga praca została opracowana z udziałem studentów w ramach międzynarodowej współpracy z kardiologami interwencyjnymi z Włoch (z Prof. Dr. Ciro Indolfi - byłym prezydentem European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)) oraz z Austrii (z Prof. Dr. Aurel Toma i Prof. Dr. Jolantą Siller-Matula). W artykule omówiono wyjaśnienia niekorzystnych wyników leczenia, proponowane techniki wzmacniające oraz potencjalną nową niszę dla stosowania stentów uwalniających leki.

W trzeciej i czwartej pracy byłam również współautorką publikacji we współpracy międzynarodowej z Uniwersytetem Medycznym w Graz i Uniwersytetem Medycznym w Wiedniu. Analizę laboratoryjną wykonałam wraz z doktorantką - Głorią Gager podczas wizyty szkoleniowej w laboratorium w 2020 roku w Wiedniu w Austrii. W badaniu stwierdzono, że w warunkach ostrego zespołu wieńcowego wysokie wartości interleukiny-6 związane są ze zwiększeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w długoterminowej obserwacji, a interleukina-6 sprawdza się jako lepszy predyktor zgonu sercowo-naczyniowego w porównaniu z białkiem C-reaktywnym. W ostatniej z wymienionych prac, napisanej również wspólnie z doktorantką Głorią Gager, omówiono trzy hipotezy dotyczące kardioprotekcji wywołanej inhibitorem SGLT2: (i) homeostazę jonową, (ii) stres oksydacyjny oraz (iii) mechanizmy dysfunkcji śródbłónka w niewydolności serca.

1. Janicki PK, **Eyiletan C**, Ruiz-Velasco V, Pordzik J, Czlonkowska A, Kurkowska-Jastrzebska I, Sugino S, Imamura Kawasawa Y, Mirowska-Guzel D, Postula M. Increased burden of rare

deleterious variants of the KCNQ1 gene in patients with large-vessel ischemic stroke. Mol Med Rep. 2019 Feb 25. doi: 10.3892/mmr.2019.9987. **IF: 2,1; Punkty MEiN: 70**

2. Jeżewski MP, Kubisa MJ, **Eyileten C**, De Rosa S, Christ G, Lesiak M, Indolfi C, Toma A, Siller-Matula JM, Postuła M. Bioresorbable Vascular Scaffolds-Dead End or Still a Rough Diamond? J Clin Med. 2019 Dec 7;8(12). doi: 10.3390/jcm8122167. **IF: 3,303; Punkty MEiN: 140**
3. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, **Eyileten C**, Postula M, Lang IM, Siller-Matula JM. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. Vascul Pharmacol. 2020 Dec;135:106806. doi: 10.1016/j.vph.2020.106806. **IF: 5,773; Punkty MEiN: 100**
4. Gager GM, von Lewinski D, Sourij H, Jilma B, **Eyileten C**, Filipiak K, Hülsmann M, Kubica J, Postula M, Siller-Matula JM. Effects of SGLT2 Inhibitors on Ion Homeostasis and Oxidative Stress associated Mechanisms in Heart Failure. Biomed Pharmacother. 2021 Nov;143:112169. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112169. **IF: 7,419; Punkty MEiN: 100**

6. Nowe biomarkery w optymalizacji diagnostyki i farmakoterapii u pacjentów z cukrzycą typu II (Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora):

Byłam współautorką oryginalnych publikacji związanych z wpływem tkanki tłuszczowej i adipokin na powikłania sercowo-naczyniowe cukrzycy typu 2. Wszystkie te prace były prowadzone we współpracy z dr hab.n med. Agnieszką Kapłon-Cieślicką z I Katedry Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W pierwszej pracy stwierdzono, że podwyższone stężenie rezystyny jest związane z krótszym przeżyciem wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. W drugiej pracy wykazano, że pacjenci z migotaniem przedsionków mieli wyższe stężenie rezystyny i adiponektyny niż pacjenci bez migotania przedsionków. Badanie nie miały jednak wystarczającej siły statystycznej, aby wykazać istotność adipokin jako czynnika predykcyjnego rozwoju migotania przedsionków w cukrzycy typu 2. W trzeciej pracy stwierdzono, że w przeciwieństwie do leptyny i adiponektyny, rezystyna nie jest związana ze wskaźnikiem masy ciała i insulinoopornością, ale ze stanem zapalnym i gorszą funkcją nerek u chorych na cukrzycę typu 2.

1. Kapłon-Cieślicka A, Tymińska A, Rosiak M, Ozierański K, Peller M, **Eyiletten C**, Kondracka A, Pordzik J, Mirowska-Guzel D, Opolski G, Postuła M, Filipiak KJ. Resistin is a prognostic factor for death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Feb;35(2):e3098. doi: 10.1002/dmrr.3098. **IF 3,314; Punkty MEiN 100.**
2. Peller M, Kapłon-Cieślicka A, Rosiak M, Tymińska A, Ozierański K, **Eyiletten C**, Kondracka A, Mirowska-Guzel D, Opolski G, Postuła M, Filipiak KJ. Are adipokines associated with atrial fibrillation in type 2 diabetes? *Endokrynol Pol*. 2020;71(1):34-41. doi: 10.5603/EP.a2019.0059. **IF 1,582; Punkty MEiN 70.**
3. Rzepa Ł, Peller M, **Eyiletten C**, Rosiak M, Kondracka A, Mirowska-Guzel D, Opolski G, Filipiak KJ, Postuła M, Kapłon-Cieślicka A. Resistin is Associated with Inflammation and Renal Function, but not with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2021 Jul;53(7):478-484. doi: 10.1055/a-1492-3077. **IF 2,788; Punkty MEiN 70.**

7. Publikacje związane z funkcją płytek krwi i leczeniem przeciwplatek (*Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora*):

Kolejny cykl prac przedstawia dotyczy skuteczności i stratyfikacji podejścia do wdrażania terapii przeciwplatekowej. Byłam pierwszym autorem pracy, w której zebrano dane dotyczące wpływu hipotermii ogólnoustrojowej na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków przeciwplatekowych. W pracy podsumowano również, że hipotermia terapeutyczna może zmieniać skuteczność leków przeciwplatekowych, w tym inhibitorów P2Y₁₂ na drodze wielu mechanizmów, stąd należy zwrócić szczególną uwagę podczas wdrażania terapii przeciwplatekowej u pacjentów w warunkach hipotermii terapeutycznej. W drugiej pracy, w której byłam senior autorem, omówiono rolę płytek krwi we włóknieniu wątroby i towarzyszących mu zaburzeniach hemostatycznych oraz przedstawiono wyniki badań na zwierzętach i ludziach nad lekami przeciwplatekowymi w chorobach wątroby i ich potencjalną przydatność terapeutyczną. W trzeciej publikacji omówiono obecną rolę i perspektywy na przyszłość narzędzi diagnostycznych, takich jak badanie funkcji płytek krwi, w celu optymalizacji terapii przeciwplatekowej ze szczególnym uwzględnieniem deeskalacji terapii w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia. Ostatnia z wymienionych prac była publikacją oryginalną i wykazała, że stan zapalny nie wpływa na skuteczność przeciwplatekową silnych inhibitorów P2Y₁₂ w ostrej fazie zespołów wieńcowych

(OZW), potwierdzając bezpieczeństwo i skuteczność silnych inhibitorów P2Y12 u pacjentów z dużym obciążeniem zapalnym.

1. **Eyileten C**, Soplińska AM, Pordzik J, Siller-Matula JM, Postuła M. Effectiveness of antiplatelet drugs under therapeutic hypothermia, a comprehensive review. Clin Pharmacol Ther. 2019 May 4. doi: 10.1002/cpt.1492. **IF 6,565; Punkty MEiN 140.**
2. Czajka P, Przybyłowski A, Nowak A, Postuła M, Wolska M, Mirowska-Guzel D, Członkowska A, **Eyileten C**. Antiplatelet drugs and liver fibrosis. Platelets. 2022 Feb 17;33(2):219-228. doi: 10.1080/09537104.2021.1883574. **IF 4,236; Punkty MEiN 70.**
3. Ostrowska M, Kubica J, Adamski P, Kubica A, **Eyileten C**, Postuła M, Toma A, Hengstenberg C, Siller-Matula JM. Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing. Front Cardiovasc Med. 2019 Dec 3;6:176. **IF 3,915; Punkty MEiN 40.**
4. Biesinger BS, Gasecka A, Perkmann T, Wojta J, Lesiak M, Grygier M, **Eyileten C**, Postuła M, Filipiak KJ, Toma A, Hengstenberg C, Siller-Matula JM. Inflammatory state does not affect the antiplatelet efficacy of potent P2Y12 inhibitors in ACS. Platelets. 2020 Jun 5:1-9. doi: 10.1080/09537104.2020.1766670. **IF 4,236; Punkty MEiN 70.**

8. Meta-analizy (*Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora*):

Po obronie doktoratu otrzymałem dofinansowanie z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach programu "senior researchers self-improvement on data-analysis" i ukończyłem kurs prowadzony przez Trialect dotyczący "support/data analysis help, meta-analysis and systematic reviews program". Podczas tego kursu nauczyłam się przeprowadzać metaanalizę i opracowywać przeglądy systematyczne, co zaowocowało w oryginalną pracę we współpracy z University of Foggia we Włoszech. Metaanaliza obejmowała łącznie 24 badania, z których trzy były badaniami randomizowanymi, z udziałem 1063 pacjentów. Wyniki wykazały, że nowe dostępne żele hemostatyczne stanowią przyjazne dla użytkownika i skuteczne narzędzie w postępowaniu w przypadku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

W drugiej metaanalizie byłam pierwszym autorem pracy. Praca była wynikiem międzynarodowej współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Wiedniu, Austria oraz Uniwersytetem Eastern Piedmont, Włochy. Metaanaliza obejmowała cztery randomizowane badania kliniczne z udziałem 10 969 pacjentów. Wyniki pierwotne wykazały, że kombinacje

przeciwwzkrzepowe doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (jako podwójna lub potrójna terapia przeciwwzkrzepowa) są bezpieczniejsze niż antagoniści witaminy K w odniesieniu do ryzyka krwawienia i skutkują zadowalającą skutecznością przy braku wzrostu liczby zdarzeń niedokrwiennych i zakrzepowych u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej.

Ostatnią metaanalizę, w której byłam współautorem, przeprowadziła doktorantka Gloria Gager z Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu, Austria. Do metaanalizy włączono siedemnaście randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 20 749 uczestników. Wyniki wykazały, że wpływ inhibitorów SGLT2 na pierwszorzędowy punkt końcowy był niezależny od współwystępowania cukrzycy oraz wieku, płci, wskaźnika masy ciała, funkcji nerek i typu niewydolności serca. Wnioskowano, że inhibitory SGLT2 są związane z poprawą wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca.

1. Facciorusso A, Straus Takahashi M, **Eyiletten Postula C**, Buccino VR, Muscatiello N. Efficacy of hemostatic powders in upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019 Dec;51(12):1633-1640. doi: 10.1016/j.dld.2019.07.001. **IF 3,57; Punkty MEiN 100.**
2. **Eyiletten C**, Postula M, Jakubik D, Toma A, Mirowska-Guzel D, Patti G, Renda G, Siller-Matula JM. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOAC) Versus Vitamin K Antagonists (VKA) for Atrial Fibrillation with Elective or Urgent Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis with a Particular Focus on Combination Type. *J Clin Med.* 2020 Apr 14;9(4):1120. doi: 10.3390/jcm9041120. **IF 4,242; Punkty MEiN 140.**
3. Gager GM, Gelbenegger G, Jilma B, von Lewinski D, Sourij H, **Eyiletten C**, Filipiak K, Postula M, Siller-Matula JM. Cardiovascular Outcome in Patients Treated With SGLT2 Inhibitors for Heart Failure: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jul 14;8:691907. doi: 10.3389/fcvm.2021.691907. **IF 5,848, Punkty MEiN 40.**

Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

1. Kierowanie projektami badawczymi:

- **2022-2025: Grant SONATA Narodowego Centrum Nauki** na realizację badania
pt. Określenie roli płytek krwi i ich funkcji w zmianach epigenetycznych w Chorobie Wilsona, 2021/43/D/NZ2/02380 (1,786,501 PLN).
- **2020-2023: Grant Młodego Badacza WUM** na realizację badania
pt. Analiza stężenia płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych oraz profilu mRNA i pacjentów z chorobą Wilsona, 1M9/2/M/MB/N/20 (19,680 PLN).
- **2018-2019: Grant Młodego Badacza WUM** na realizację badania
pt. Analiza reaktywności płytek krwi oraz jej związku ze stężeniem płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych oraz profilem mikroRNA u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, 1M9/3F62/20;1 (49,987 PLN).
- **2017-2022: Grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki** na realizację badania
pt. Analiza zmiany w czasie reaktywności płytek krwi, związku ze stężeniem płytkowych pęcherzyków wewnątrzkomórkowych oraz profilem mikroRNA u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu na podłożu choroby dużych naczyń. 2017/25/N/NZ5/00545 (149,520 PLN).

2. Opiekun projektów badawczych:

- **2022-2023: English Division's mini-students grant WUM** na realizację badania
pt. Characterization of microRNAs; miR-27a-3p, miR-26b-5p and miR-124 modulating the interaction networks between SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme 2 1M9/1/M/MGED/N/22 (8,000 PLN).
- **2022-2023: English Division's mini-students grant WUM** na realizację badania
pt. The alterations of microRNAs miR-146a, miR-148a, miR-21 and AGO1, MAPK genes expressions' and their functions after an ultra-marathon run in elite athletes. 1M9/2/M/MGED/N/22 (8,000 PLN).

- **2021-2023: Grant Młodego Badacza WUM** na realizację badania

pt. *Wpływ empagliflozyny na ekspresję niekodujących RNA związanych z rozwojem i progresją niewydolności serca u pacjentów po zawale mięśnia sercowego.* 1M9/1/M/MBM/N/21 (19,890 PLN).

- **2021-2022: Mini-students grant WUM** na realizację badania

pt. *MiRNA związane z sygnalizacją insulinową jako nowe biomarkery u pacjentów z cukrzycą typu 2 w badaniu z zastosowaniem stopniowanej kłamry hipoglikemicznej* 1M9/62/M/MG/N/21 (8,000 PLN).

- **2019-2020: Grant: Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego** na realizację badania

pt. *The prognostic importance of circulating metabolites of the intestinal flora in patients with heart failure in the course of acute coronary syndrome treated with empagliflozin.* MNiSW/2020/233/DIR/NN4 (200,000 PLN).

3. Udział w projektach badawczych:

- **2021-2024: Grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki** na realizację badania pt. *Zastosowanie sekwencjonowania następnej generacji i narzędzi obliczeniowych do określenia ekspresji niekodujących RNA u sportowców wytrzymałościowych.* 2021/41/N/NZ2/02783 (207,898 PLN)
- **2020-2026 Grant Agencji Badań Medycznych** na realizację badania pt. *EMpagliflozin and daPAgliflozin in patients hospiTalized for acute decompensated Heart failure (EMPATHY trial).* (2019/ABM/01/00037). Okres badania: 2020-2026. Niekomercyjne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (31,000,000 PLN)
- **2018-2022: Grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki** na realizację badania pt. *Wartość prognostyczna płytkopochodnych mikroRNA u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych nowymi antagonistami receptora P2Y12.* 2018/31/N/NZ7/02260 (210,000 PLN).
- **2018-2022: Grant OPUS Narodowego Centrum Nauki** na realizację badania

pt. *Ocena prognostycznego znaczenia mikrocząsteczek pochodzących z płytek krwi oraz mikroRNA u pacjentów z udarem niedokrwiennym nieznanego pochodzenia- ESUS*. 2018/31/B/NZ7/01137; (1,748,530 PLN)

- **2017-2021: Diamentowy Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego** na realizację badania pt. *MicroRNA analysis in type 2 diabetes patients and its potential role as a diagnostic and prognostic biomarker of platelets reactivity and cardiovascular events*. 072/DIA/2017/46: (210,000 PLN)
- **2014-2018: OPUS Narodowego Centrum Nauki** na realizację badania pt. *Określenie nowych funkcjonalnych wariantów w obrębie genów związanych ze szlakami aktywacji płytek krwi oraz ocena ich wpływu na ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w populacji polskiej*. 2013/11/B/NZ7/01541 (512,470 PLN)
- **2015-2017: Iuventus Plus IV Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego**, na realizację badania pt. *Określenie nowych funkcjonalnych wariantów w obrębie genów kodujących białka powierzchniowe płytek krwi oraz ocena ich wpływu na ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w populacji polskiej*. IP2014 038473; (300,000 PLN)

VI. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ

a. Dydaktyka

Od 2016 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne z zakresu farmakologii i toksykologii, jak również farmakologii klinicznej dla studentów anglojęzycznych (English Division) kierunku lekarskiego WUM. Byłam również zaangażowana w przygotowanie materiałów dydaktycznych w ramach zajęć on-line na platformie e-learningowej dla studentów anglojęzycznych kierunku lekarskiego WUM.

Od początku zatrudnienia w Zakładzie i Katedrze Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM (11/2016) jestem opiekunem naukowym i prowadzę z sukcesami (Nagroda dydaktyczna JM Rektora za rok 2020) Studenckie Koło Naukowe Farmakogenomiki przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM, zrzeszającym łącznie dotychczas ponad 20 studentów zainteresowanych działalnością naukową i metodologią badań naukowych. Członkowie koła naukowego opublikowali pod moją opieką 26 artykułów naukowych, z czego 20 w czasopiśmie z impact factor.

Jako współwykonawca projektu “Ocena prognostycznego znaczenia mikrocząsteczek pochodzących z płytek krwi oraz mikroRNA u pacjentów z udarem niedokrwiennym nieznanego pochodzenia” - ESUS. 2018/31/B/NZ7/01137 (OPUS-NCN), odwiedziłam Uniwersytet Amsterdam-Medical Center, Holandia (2021) i McMaster University, Hamilton / Kanada (2022) wraz ze studentami ze Studenckiego Koła Naukowego Farmakogenomiki jako visitor researchers. Podczas naszego pobytu studenci poszerzyli swoją wiedzę w zakresie oznaczania pęcherzyków pozakomórkowych oraz przygotowania analizy mikromacierzy z wykorzystaniem próbek ludzkiego osocza.

Dodatkowo, jestem opiekunem mini grantów studenckich kierunku lekarskiego English Division oraz grantu młodego badacza doktorantki Joanny Jarosz-Popek realizowanego w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, WUM.

Jako opiekun studenckiego koła naukowego skupiam się na nauczaniu studentów:

(i) analizy laboratoryjnej dotyczącej technologii mikroRNA, w tym przygotowania próbek, ekstrakcji całkowitego RNA, oceny jakościowej i ilościowej RNA, analizy metodą odwrotnej transkrypcji i qRT-PCR,

(ii) podstawowej analizy danych statystycznych

(iii) przygotowania abstraktów i przygotowania prezentacji

(iv) przygotowania i złożenia manuskryptów

(v) przygotowania i złożenia wniosku naukowego

Projekty realizowane w ramach Studenckiego Koła Naukowego były wielokrotnie prezentowane i nagradzane na międzynarodowych konferencjach studenckich, m.in. w Polsce (Warszawa/ Kraków/ Lublin), Holandii, Belgii, Danii i Wielkiej Brytanii. Nagrodzeni studenci i ich abstrakty przedstawiają się następująco:

1. 2018 Warsaw International Medical Congress (WIMC), Warsaw, Poland.

Ceren Eyiletten Postula jako opiekun pracy: *Platelet microRNAs and their future use as biomarkers for cardiovascular complications in diabetic patients*. **Genetics & Molecular Biology Session, wyróżnienie dla studentki Aleksandry Soplinskiej.**

2. 2021 Virtual Warsaw International Medical Congress (WIMC), Warsaw, Poland.

Ceren Eyiletan Postula jako opiekun pracy: *MiR-19a-3p predicts stroke severity and miR-186-5p might be a diagnostic biomarker in ischemic stroke patients with hyper platelet reactivity.* **Neurology & Neurosurgery Session, I miejsce dla studentki Disha Keshwani.**

3. 2021 Virtual Warsaw International Medical Congress (WIMC), Warsaw, Poland.

Ceren Eyiletan Postula jako opiekun pracy: *Platelet-derived Let-7e is an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus.* **Cardiology and Cardiac Surgery Session, II miejsce ex aequo dla studenta Alex Fitas.**

4. 2021 Virtual Warsaw International Medical Congress (WIMC), Warsaw, Poland.

Ceren Eyiletan Postula jako opiekun pracy: *High concentration of symmetric dimethylarginine is associated with low platelet reactivity and increased bleeding risk in patients with acute coronary syndrome.* **Cardiology and Cardiac Surgery Session, II miejsce ex aequo dla studentki Anny Nowak.**

5. 2022 Warsaw International Medical Congress (WIMC), Warsaw, Poland.

Ceren Eyiletan Postula jako opiekun pracy: *Thrombosis-related circulating miR-16-5p is associated with disease severity in patients hospitalised for COVID-19: Infectious disease Session, II miejsce dla studenta Mikolaja Marszałka.*

6. 2022 Warsaw International Medical Congress (WIMC), Warsaw, Poland.

Ceren Eyiletan Postula jako opiekun pracy: *Alteration of circulating platelet-related and diabetes-related microRNAs in individuals with type 2 diabetes: Results from a stepwise hypoglycaemic clamp study.* **PhD Basic & Preclinical Science Session, II miejsce dla doktorantki Joanny Jarosz-Popek.**

7. 2022 Cracow 30th International Medical Students' Conference, Poland

Ceren Eyiletan Postula jako opiekun pracy: *MiRNAs and extracellular vesicles as fluid biopsy biomarkers in acute ischemic stroke patients.* **Neurology & Neurosurgery Session, I miejsce dla studentki Disha Keshwani.**

Członkostwo:

Od 2018 roku jestem członkiem zarządu (nucleolus) Young Thrombosis Researchers Group oraz Council on Stroke (członek zwyczajny) działającej w ramach grup roboczych

Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Ponadto jestem członkiem w grupach Platelet Physiology oraz Predictive/Diagnostic Variables w ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Celem grup jest nawiązanie współpracy pomiędzy młodymi naukowcami pracującymi w ośrodkach europejskich zajmujących się problematyką układu krzepnięcia w kardiologii i neurologii, w tym wdrażanie wyników badań przedklinicznych do praktyki klinicznej oraz organizacja wieloośrodkowych badań klinicznych.

Od 2018 jestem członkiem międzynarodowej e międzynarodowej grupy badawczej I-COMET (International Cardiovascular and Cardiometabolic Research Team) skupiającej naukowców i klinicystów z Polski, Austrii, Włoch, Holandii oraz Brazylii. W kwietnia 2022 zostałam powołana przez JMR na członka Rady Młodych Naukowców Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Koło ma na celu wymianę doświadczeń i wiedzy innych członków, w celu poprawy jakości i ilości prac naukowych w placówce. Ponadto członkowie koła są również mentorami i nauczycielami studentów uczelni, aby zachęcić ich do prowadzenia badań naukowych w obecnej i przyszłej karierze.

Recenzent i redaktor:

Pełniłam rolę Guest Editor czasopism naukowych: Frontiers in Pharmacology, Frontiers in Genetics (Recent Developments in Pharmacogenomics and Pharmacogenetics of Cardiovascular and Neurovascular Disorders, special issue), a także International Journal of Molecular Sciences (Noncoding RNAs in Regulatory Circuitries Underlying Neuronal Differentiation, Function and Disease, research topic).

Jestem również recenzentem w wielu czasopismach naukowych z IF, w tym: Scientific Reports, Platelets, British Medical Journal, American Journal of Cardiology, Thrombosis and Hemostasis, Journal of Clinical Medicine, International Journal of Medical Sciences, Acta Diabetologica, BMJ Evidence-Based Medicine, Medical Science Monitor, Frontiers in Physiology, European Journal of Neuroscience, Frontiers in Cardiovascular Medicine, Springer-Molecular Neurobiology, Hindawi-Journal of Interventional Cardiology.

b. Udział W Konferencjach Naukowych

2022:

1. ESC Congress 2022, 26-29 August Barcelona

Expression changes of circulating ACE2 regulating-microRNA profiles in patients with COVID-19 during hospitalisation

C. Eyileten (prezenter moderowanej sesji plakatowej w Barcelonie), Z. Wicik, J. Jarosz-Popek, A. Nowak, M. Wolska, A., Shahzadi, D. Jakubik, S N. Simoes, D C. Martins, J. Siller-Matula, M. Postula

Finansowanie: 1M9/1/M/MGED/N/22; 1M9/3/M/MBM/N/21, Granty wewnętrzne WUM

2. ESC Congress 2022, 26-29 August Barcelona

Characterization of the SGLT2 interaction network and its regulation by SGLT2 inhibitors: a bioinformatic analysis

Z. Wicik, A. Nowak, J. Jarosz-Popek, M. Wolska, **C. Eyileten**, J. Siller-Matula, D. Von Lewinski, H. Sourij, M. Postula.

Finansowanie: 1M9/2/M/MG/N/21, Mini grant WUM

3. ESC Congress 2022, 26-29 August Barcelona

Thrombosis-related miR-16-5p predicts the disease severity in patients hospitalised for COVID-19

C. Eyileten (prezenter moderowanej sesji plakatowej w Barcelonie), Z. Wicik, D. Keshwani, A. Nowak, SN. Simoes, DC. Martins-Jr, A. Shahzadi, J. Jarosz-Popek, M. Wolska, J. Siller-Matula, M. Postula

Finansowanie: 1M9/3/M/MBM/N/21; 1M9/1/M/MGED/N/22, Granty wewnętrzne WUM

4. ESC Congress 2022, 26-29 August Barcelona

Fingerprints of miRNAs in platelet function based on a bioinformatic analysis

Z. Wicik, **C. Eyileten**, A. Nowak, J. Jarosz-Popek, M. Wolska, D. Von Lewinski, H. Sourij, J. Siller-Matula, M. Postula

Finansowanie: 1M9/1/M/MG/N/21; 1M9/2/M/MGED/N/22, Granty wewnętrzne WUM

5. ESC Congress 2022, 26-29 August Barcelona

Circulating miRNAs as independent predictors of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus

C. Eyiletten (prezenter moderowanej sesji plakatowej w Barcelonie), A. Nowak , M. Wolska , D. Keshwani, J. Jarosz-Popek, S. De Rosa , D. Mirowska-Guzel , J. Siller-Matula, M. Postula

Finansowanie: 1M9/1/M/MBM/N/21, Grant wewnętrzny WUM

6. ESC Congress 2022, 26-29 August Barcelona

Autoantibodies may predict the neurological severity of patients with Wilson disease

M. Wolska, **C. Eyiletten (prezenter moderowanej sesji plakatowej w Barcelonie)**, A. Nowak, A. Palejko, A. Cudna, T. Litwin, M. Antczak-Kowalska,, I. Kurkowska-Jastrzebska, A. Czlonkowska

Finansowanie: 1M9/2/M/MB/N/20, Grant wewnętrzny WUM

7. ESC Congress 2022, 26-29 August Barcelona

Diagnostic ability of miR-19a and Let-7f along with platelet and leukocyte extracellular vesicles in acute ischemic stroke patients

C. Eyiletten (prezenter moderowanej sesji plakatowej w Barcelonie), A. Nowak, A. Shahzadi, J. Jarosz-Popek, A. Gasecka, E. Van Der Pol , M. Wolska, M. Mirowska-Guzel , A. Czlonkowska, M. Postula

Finansowanie: 2018/31/B/NZ7/01137, Grant Narodowego Centrum Nauki NCN

8. ISTH 2021 2022, 9-13 July, London

Alteration of circulating platelet-related and diabetes-related microRNAs in individuals with type 2 diabetes: Results from a stepwise hypoglycaemic clamp study

Ceren Eyiletten (e-poster zaprezentowany online), Zofia Wicik, Disha Keshwani, Anna Nowak, Faisal Aziz, Felix Aberer, Peter Pferschy, Norbert Tripolt, Caren Sourij, Barbara Priel, Florian Prüller, Dirk Von Lewinski , Jolanta Siller-Matula, Marek Postula, Harald Sourij

9. ISTH Congress 2022, 9-13 July, London

The role of miRNAs in regulation of platelet activity - a bioinformatic analysis

Zofia Wicik, **Ceren Eyiletten**, Daniel Jakubik, Joanna Jarosz-Popek, Marta Wolska, Anna Nowak, Disha Keshwani, Dirk Von Lewinski, Harald Sourij, Jolanta Siller-Matula, Marek Postula.

10. ISTH Congress 2022, 9-13 July, London

Alteration of circulating ACE2 regulating microRNAs profiles in patients with COVID-19

Zofia Wicik, **Ceren Eyiletten (e-poster zaprezentowany online)**, Joanna Jarosz-Popek, Anna Nowak, Marta Wolska, Andleeb Shahzadi, David Martins-Jr, Sérgio Simões, Jolanta Siller-Matula, Marek Postula.

11. ISTH Congress 2022, 9-13 July, London

Thrombosis-related circulating miR-16-5p is associated with disease severity in patients hospitalised for COVID-19

Ceren Eyiletten (e-poster zaprezentowany online), Zofia Wicik, Sérgio Simões, David Martins-Jr, Disha Keshwani, Andleeb Shahzadi, Joanna Jarosz-Popek, Marta Wolska, Krzysztof Klos, Wojciech Włodarczyk, Dariusz Soldacki, Andrzej Chcialowski, Jolanta Siller-Matula, Marek Postula

12. ISTH Congress 2022, 9-13 July, London

Fingerprint of novel circulating microRNAs identify patients with stroke-embolic stroke of undetermined source

Ceren Eyiletten (e-poster zaprezentowany online), Zofia Wicik, Joanna Jarosz-Popek, Anna Nowak, Andleeb Shahzadi, Disha Keshwani, Taqwa Adem, Dagmara Mirowska-Guzel, Guillaume Pare, Marek Postula, Marta Wolska

13. ISTH Congress 2022, 9-13 July, London

Platelet-derived miRNAs and platelet-derived extracellular vesicles as emerging diagnostic and prognostic biomarkers in acute ischemic stroke patients

Ceren Eyiletten (e-poster zaprezentowany online), Andleeb Shahzadi, Joanna Jarosz-Popek, Disha Keshwani, Aleksandra Gasecka, Marta Wolska, Anna Nowak, Salvatore De Rosa, Edwin van der Pol, Dagmara Mirowska-Guzel, Iwona Kurkowska-Jastrzebska, Anna Czlonkowska

2021:

1. ESC Congress 27-30 August 2021 - The Digital Experience

Fingerprint of novel circulating microRNAs identify patients with stroke-embolic stroke of undetermined source

C Eyileten (e-poster zaprezentowany online), Z Wicik, J Jarosz-Popek, P Czajka, A Fitas, M Wolska, A Nowak, D Jakubik, M Postula, G Pare, S De Rosa, A Członkowska, D Mirowska-Guzel, I-COMET; *European Heart Journal*; doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2061

Finansowanie: 2018/31/B/NZ7/01137; OPUS NCN, MNiSW

2. ESC Congress 27-30 August 2021 - The Digital Experience

Increased Let-7e expression is associated with long-term all-cause mortality and antiplatelet treatment in patients with type 2 diabetes mellitus

C Eyileten (e-poster zaprezentowany online), J Pordzik, D Jakubik, P Czajka, M Wolska, J Jarosz-Popek, A Fitas, A Nowak, S De Rosa, A Gasecka, A Cieslicka-Kaplon, J Siller-Matula, M Postula, I-COMET; *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2999

Finansowanie: 0072/DIA/2017/46, Diamentowy Grant 2016, MNiSW

3. ESC Congress 27-30 August 2021 - The Digital Experience

MicroRNAs as disease specific diagnostic biomarkers for neoplastic aetiology-related and inflammatory-related pericardial fluid effusion;

C Eyileten (e-poster zaprezentowany online), Z Wicik, D Jakubik, J Jarosz-Popek, P Czajka, M Jeżewski, M Wolska, A Fitas, A Nowak, A Gasecka, S De Rosa, M Postula, I-COMET; *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehab724.1836

4. ESC Congress 27-30 August 2021 - The Digital Experience

Altered circulating microRNA profiles after endurance training: an ultramarathon runner cohort study

M Marszalek, J E Simon, A Fitas, P Czajka, **C Eyileten (e-poster zaprezentowany online)**, Z Wicik, S De Rosa, M Postula, L Malek, I-COMET

European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.2449, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2449>

Finansowanie: 1M9/1/M/MG/E.NED/20, Mini Grant WUM

5. ESC Congress 27-30 August 2021 - The Digital Experience

Increased symmetric dimethyl-arginine is a predictor factor of decreased platelet reactivity and increased bleeding risk in patients with acute coronary syndrome

C Eyileten (e-poster zaprezentowany online), Jarosz-Popek J., Jakubik D., Gasecka A., Wolska M., Czajka P., Nowak A., Ufnal M., Dizdarevic A., Toma A., Lang I., Postula M., Siller-Matula JM., I-COMET

European Heart Journal, doi:10.1093/eurheartj/ehab724.1382

6. ESC Congress 27-30 August 2021 - The Digital Experience

High concentrations of plasma trimethylamine-n-oxide is associated with long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome

C Eyileten (e-poster zaprezentowany online), Jarosz-Popek J., Jakubik D., Wolska M., Fitas A., Czajka P., Nowak A., Ufnal M., Postula M., Toma A., Lang I., Siller-Matula JM., I-COMET

European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.1383, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1383>

7. ESC Congress 27-30 August 2021 - The Digital Experience

MicroRNA-223 might be a predictive biomarker for major adverse cardiovascular events prognosis in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation procedure

C Eyileten (e-poster zaprezentowany online), Fitas A., Jarosz-Popek J., Adem T., Jakubik D., Wolska W., Czajka P., Postula M., Nowak A., Gasecka A

European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.0873, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.0873>

8. ESC Heart Failure 29 June-1 July 2021 - The Digital Experience

SDMA correlates with platelet reactivity and bleeding risk in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention

C. Eyileten, J. Jarosz-Popek, D. Jakubik, A. Gasecka, M. Wolska, A. Fitas, P. Czajka, A. Nowak, M. Ufnal, M. Postula, A. Dizdarevic, A. Toma, I. Lang, JM. Siller-Matula

9. ESC Heart Failure 29 June-1 July 2021 - The Digital Experience

Plasma trimethylamine-N-oxide is an independent predictor of long-term cardiovascular mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome

C. Eyileten, J. Jarosz-Popek, D. Jakubik, M. Wolska, A. Fitas, P. Czajka, A. Nowak, M. Ufnal, M. Postula, A. Toma, I. Lang, JM. Siller-Matula

10. ISTH 17-21 July 2021 Virtual Congress

Platelet-derived microRNAs Are Increased after Transcatheter Aortic Valve Implantation and May Predict Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure

C. Eyileten, A. Fitas, J. Jarosz-Popek, T. Adem, D. Jakubik, M. Wolska, A. Nowak, P. Czajka, M. Postuła, A. Gąsecka

[abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 2).
<https://abstracts.isth.org/abstract/platelet-derived-micrnas-are-increased-after-transcatheter-aortic-valve-implantation-and-may-predict-adverse-outcomes-in-patients-with-heart-failure/>.
Accessed August 16, 2022.

11. ISTH 17-21 July 2021 Virtual Congress

MiR-19a-3p Predicts Stroke Severity and miR-186-5p Might Be a Diagnostic Biomarker in Ischemic Stroke Patients with Hyper Platelet Reactivity

Eyileten C, Jakubik D, Jarosz-Popek J, Czajka P, Wolska M, Fitas A, Nowak A, Wicik Z, Mirowska-Guzel D, Członkowska A, Postuła M

[abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 2).
<https://abstracts.isth.org/abstract/mir-19a-3p-predicts-stroke-severity-and-mir-186-5p-might-be-a-diagnostic-biomarker-in-ischemic-stroke-patients-with-hyper-platelet-reactivity/>.
Accessed August 16, 2022.

Finansowanie: 2017/25/N/NZ5/00545, PRELUDIUM NCN, MNiSW

12. ISTH 17-21 July 2021 Virtual Congress

Platelet-derived Let-7e is an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus

C. Eyileten, J. Pordzik, D. Jakubik, P. Czajka, M. Wolska, J. Jarosz-Popek, A. Fitas, A. Nowak, S. De Rosa, A. Gąsecka, A. Kapłon-Cieślicka, J.M. Siller-Matula, M. Postuła

[abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 2). <https://abstracts.isth.org/abstract/platelet-derived-let-7e-is-an-independent-predictor-of-long-term-all-cause-mortality-in-patients-with-type-2-diabetes-mellitus/>. Accessed August 16, 2022.

Finansowanie: 0072/DIA/2017/46, Diamentowy Grant 2016, MNiSW

13. ISTH 17-21 July 2021 Virtual Congress

High concentration of symmetric dimethylarginine is associated with low platelet reactivity and increased bleeding risk in patients with acute coronary syndrome

Eyileten C, Jarosz-Popek J, Jakubik D, Gąsecka A, Wolska M, Fitas A, Czajka P, Nowak A, Ufnal M, Postuła M, Siller-Matuła JM

[abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 2). <https://abstracts.isth.org/abstract/high-concentration-of-symmetric-dimethylarginine-is-associated-with-low-platelet-reactivity-and-increased-bleeding-risk-in-patients-with-acute-coronary-syndrome/>. Accessed August 16, 2022.

2020:

1. ESC Preventive Cardiology 2020

Fingerprint of circulating microRNAs identify stroke patients (**Zostałam wybrana jako prezenterka, jednak kongres został odwołany z powodu pandemii SARS-CoV-2**)

Finansowanie: 2017/25/N/NZ5/00545, Preludium NCN, MNiSW

2. ESC 29 August- 1st September 2020 Digital Experience

Ultra-marathon training induces vasculo-protector microRNA-125a-5p expression.

M Postula, **C Eyileten (e-poster zaprezentowany online)**, A Soplinska, L Zareba, J Jarosz-Popek, Z Fitas, P Czajka, L Malek.

European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.2876, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2876>

3. ESC 29 August- 1st September 2020 Digital Experience

Not chronic exercise but acute exercise is related with increased cell survival, enhanced cell proliferation and decreased cell apoptosis.

M Postula, Z Wicik, **C Eyileten (e-poster zaprezentowany online)**, A Soplinska, P Czajka, A Nowak, J Jarosz-Popek, L Malek

European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.2880, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2880>

4. ISTH 12-14 July 2020 Virtual Congress

The Importance of Altered Symmetric Dimethylarginine Levels with Platelet Hyperreactivity in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention.

Eyileten C (e-poster zaprezentowany online), Jarosz-Popek J, Soplinska A, Fitas Z, Nowak A, Zareba L, von Baumgarten G, Czajka P, Jakubik D, Siller-Matula J, Ufnal M, Postula M.

[abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/the-importance-of-altered-symmetric-dimethylarginine-levels-with-platelet-hyperreactivity-in-patients-with-acute-coronary-syndrome-undergoing-percutaneous-coronary-intervention/>. Accessed August 16, 2022.

5. ISTH 12-14 July 2020 Virtual Congress

Circulating MicroRNAs and Platelet Extracellular Vesicles as Novel Biomarkers in Acute Ischaemic Stroke.

Eyileten C (e-poster zaprezentowany online), Czajka P, Jakubik D, Jarosz-Popek J, Fitas Z, Nowak A, Zareba L, von Baumgarten G, De Rosa S, Gasecka A, Wolska M, Sharif L, Mirowska-Guzel D, Czlonkowska A, Postula M

[abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/circulating-micrnas-and-platelet-extracellular-vesicles-as-novel-biomarkers-in-acute-ischaemic-stroke/>. Accessed August 16, 2022.

Finansowanie: 2017/25/N/NZ5/00545, Preludium NCN, MNiSW

6. ISTH 12-14 July 2020 Virtual Congress

Canonical Signaling Pathways Dysfunctions in the Development of Major Cardiovascular Complications, Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers and their Link to Inflammation in Diabetic Patients.

Eyileten C (e-poster zaprezentowany online), Pordzik J, Soplinska A, Jarosz-Popek J, Czajka P, Wicik Z, Wolska M, Liu W-, De Rosa S, Mirowska-Guzel D, Postula M

[abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/canonical-signaling-pathways-dysfunctions-in-the-development-of-major-cardiovascular-complications-circulating-micrnas-as-novel-biomarkers-and-their-link-to-inflammation-in-diabetic-patients/>. Accessed August 16, 2022.

Finansowanie: 0072/DIA/2017/46, Diamentowy Grant 2016, MNiSW

2019:

1. EuroPrevent 11-13 April 2019

Dysfunction of key canonical signaling pathways, miR-223 and miR-126 are associated to the development of major cardiovascular complications

C. Eyileten (**prezenter-moderated poster**)

Finansowanie: 0072/DIA/2017/46, Diamentowy Grant 2016, MNiSW

VII. INNE

Nagrody i wyróżnienia

- **2022:** Nagroda dydaktyczna III stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia dydaktyczne, opiekun SKN Farmakogenomiki.
- **2022:** Nagroda naukowa III stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia naukowe za publikację "Diagnostic Performance of Circulating miRNAs and Extracellular Vesicles in Acute Ischemic Stroke".
- **2021:** Nagroda dla Młodych Naukowców, Basic Science ESC Congress 2021 - The Digital Experience (27-30 August).
- **2021:** Nagroda dydaktyczna II stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia dydaktyczne, opiekun SKN Farmakogenomiki.

- **2020:** Nagroda naukowa II stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia naukowe za publikację "Effectiveness of Antiplatelet Drugs Under Therapeutic Hypothermia".
- **2020:** Nagroda dydaktyczna II stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia dydaktyczne, opiekun SKN Farmakogenomiki.
- **2020:** Young scientist traveller award ESC Preventive Cardiology 2020
- **2020:** Nagroda naukowa III stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia naukowe za publikację "ACE2 Interaction Networks in COVID-19: A Physiological Framework for Prediction of Outcome in Patients with Cardiovascular Risk Factors" and "Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOAC) Versus Vitamin K Antagonists (VKA) for Atrial Fibrillation with Elective or Urgent Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis with a Particular Focus on Combination Type".
- **2019:** 30.09.2019 Warszawski Uniwersytet Medyczny, obrona pracy doktorskiej z wyróżnieniem, temat rozprawy doktorskiej: "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels relation to metabolic disturbances and platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus". Promotor: Prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel.

Stypendia i wymiany zagraniczne:

- 2021-2024 Stypendium dla młodych naukowców, Ministra Edukacji i Nauki: SMN/16/1809/2020
- 2022 Erasmus PLUS Program Fellowship, Istanbul University - Cerrahpasa.
- 2021 Erasmus PLUS Program Fellowship, Istanbul University - Cerrahpasa.
- 2018 Erasmus PLUS Program Fellowship, Istanbul University - Cerrahpasa.
- 2017 Erasmus PLUS Program Fellowship, Istanbul University - Cerrahpasa.
- 2013-2014 ERASMUS TURKEY-POLAND student scholarship: Istanbul University-Cerrahpasa and Medical University of Warsaw

Staż zagraniczne:

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- 2017- dwumiesięczny staż naukowy w zakresie nauk podstawowych w zespole prof. Victora Ruiz-Velasco w Klinice Anestezjologii i Medycyny Okołooperacyjnej, Penn State Medical Center, Hershey, PA, USA.
- 2014- roczny staż naukowy w zakresie nauk podstawowych w zespole prof. dr hab. Magdaleny Król w Katedrze Nauk Fizjologicznych, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa, Polska.

Po uzyskaniu stopnia doktora

- 2022- czteromiesięczny staż naukowy w McMaster University w Kanadzie w Laboratorium Epidemiologii Genetycznej i Molekularnej na wydziale Medycyny Molekularnej pod kierunkiem prof. dr Guillaume Pare, który jest dyrektorem Laboratorium Epidemiologii Genetycznej i Molekularnej oraz zastępcą dyrektora Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute McMaster University w Kanadzie
- 2021- dwumiesięczny staż naukowy w zakresie nauk podstawowych w zespole dr Rienk Nieuwland oraz dr Edwin Van Der Pol w zakresie pomiaru pęcherzyków zewnątrzkomórkowych metodą cytometrii w Laboratorium Doświadczalnej Chemii Klinicznej Centrum Medycznego Uniwersytetu Amsterdamskiego, Amsterdam, Holandia
- 2020- miesięczny staż naukowy w zakresie badań nad reaktywnością płytek krwi w zespole prof. Jolanty Siller-Matuły, Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Wiedniu, Wiedeń, Austria.
- 2018 i 2019- trzymiesięczne staże naukowe w zakresie metod molekularnych (wykonywanie ekstrakcji niekodujących RNA, analizy mikromacierzy przy użyciu platformy Affymetrix, ddPCR oraz qRT-PCR przy użyciu aparatu Bio-Rads) w Zakładzie Kardiologii Katedry Nauk Medycznych i Chirurgicznych, Uniwersytetu Magna Graecia, Catanzaro, Włochy

Współpracownicy międzynarodowi:

- Dr Rienk Nieuwland, Vesicle Observation Centre, and Laboratory of Experimental Clinical Chemistry, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, **Holandia.**
- Prof. Jolanta Siller-Matula, Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, **Austria.**

- Prof. Guillaume Pare, director of Genetic and Molecular Epidemiology Laboratory and deputy director of Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute in Canada, McMaster University, Hamilton, Ontario, **Kanada**.
- Prof. Victor Ruiz-Velasco and Prof. Dr. Piotr J. Janicki, Genomic Laboratory, PennState University, Hershey-Medical Center, **Stany Zjednoczone**.
- Prof. Salvatore De Rosa, Department of Cardiology, Chair of Medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University, Catanzaro, **Włochy**.
- Andleeb Shahzadi, Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Faculty of Medicine of Cerrahpasa, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, **Turcja**.