

AUTOREFERAT



Dr n. med. Aleksandra Gąsecka-van der Pol

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

AUTOREFERAT

Spis Treści

- I. POSIADANE DYPLOMY**
- II. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU**
- III. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R.**
 - a. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO I WYKAZ PRAC
 - b. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA
 - c. WNIOSKI
 - d. WYKORZYSTANIE WYNIKÓW BADAŃ
- IV. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI**
 - a. PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO NA PODSTAWIE ANALIZY BIBLIOMETRYCZNEJ
 - b. OPIS AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ POZA OSIĄGNIĘCIEM O KTÓRYM MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY
- V. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ**
 - a. DYDAKTYKA
 - b. UDZIAŁ W KONFERENCJACH
- VI. ROZDZIAŁY W MONOGRAFIACH**
- VII. INNE**

I. POSIADANE DYPLOMY

- 2020** **Tytuł doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, „cum laude”**
Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Tytuł pracy: „Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe a stosowanie antagonistów receptora P2Y12 w ostrym zawale serca”
Promotor: Prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
- 2015** **Dyplom lekarza „cum laude” (Złoty Laur Absolwenta)**
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2014** Staż kliniczny (3 miesiące)
Szpital Uniwersytecki w Zurichu, Szwajcaria
- 2012-2013** Studia w ramach programu wymiany Erasmus (12 miesięcy)
Uniwersytet Medyczny w Wiedniu, Austria

II. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU

- od 06/2021 Staż naukowo-kliniczny w zakresie diagnostyki obrazowej
(6 miesięcy) Heart Centre OLVG, Amsterdam, Holandia
Kierownik: Dr Rene van der Schaaf
- 12/2020-05/2021 Staż naukowo-kliniczny w zakresie kardiologii interwencyjnej
(6 miesięcy) Uniwersyteckie Centrum Medyczne, Utrecht, Holandia
Kierownik: Prof. Pim van der Harst
- od 10/2020 Asystent
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: Prof. Grzegorz Opolski

09/2018-08/2019 (12 miesięcy)	Staż naukowy w zakresie badania nowych biomarkerów w chorobach układu sercowo-naczyniowego Laboratorium Eksperymentalnej Chemii Klinicznej Akademickie Centrum Medyczne, Amsterdam, Holandia Kierownik: Dr Rienk Nieuwland
od 11/2016	Lekarz rezydent w trakcie specjalizacji z kardiologii (przewidywany termin ukończenia specjalizacji: 11/2022) I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawski Uniwersytet Medyczny Kierownik: Prof. Grzegorz Opolski

III. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY . 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R.

a. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO I WYKAZ PRAC

Cykl 5 prac oryginalnych pt. „**Nowe metody oceny funkcji płytek krwi w stratyfikacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi**”

łączy IF 23.966

łączyna ilość punktów MEiN 520

1. Biesinger B.S.*, Gąsecka A.*, Perkmann T., Wojta J., Lesiak M., Grygier M., Eyileten C. Postuła M., Filipiak K.J., Toma A., Hengstenberg C., Siller-Matula J.M#. Inflammatory state does not affect the antiplatelet efficacy of potent P2Y12 inhibitors in ACS. Platelets. 2021 May 19; 32: 498-506.

IF 3,862

MEiN 70 pkt.

** Biesinger B.S. i Gąsecka A. są równorzędnymi pierwszymi autorami pracy.*

Merytoryczny wkład w powstanie pracy: nawiązanie współpracy międzynarodowej, postawienie hipotezy badawczej, analiza piśmiennictwa, opracowanie i interpretacja

danych, wykonanie analizy wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu oraz jego submisja, modyfikacja artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów (rola wiodąca wraz z B.S. Biesinger)

2. **Gąsecka A.#**, Szwed P., Jasińska K., Fidali O., Kłębukowska A., Eyileten C., Postuła M., Szarpak Ł., Mazurek T., Opolski G., Filipiak K.J., Ufnal M. Symmetric dimethylarginine is altered in patients after myocardial infarction and predicts adverse outcomes. *J. Inflamm. Res.* 2021 Aug 10; 14: 3797-3808.

IF 6,922

MEiN 140 pkt

Gąsecka A. jest autorem korespondującym

Merytoryczny wkład w powstanie pracy: nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, postawienie hipotezy badawczej, analiza piśmiennictwa, uzyskanie finansowania, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, rekrutacja pacjentów do badania, pobieranie i opracowanie próbek krwi, pomiar funkcji płytek krwi metodą agregometrii impedancyjnej, opracowanie i interpretacja danych, wykonanie analizy wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu oraz jego submisja, modyfikacja artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów (rola wiodąca)

3. **Gąsecka A.**, Pluta K., Solarska K., Rydz B., Eyileten C., Postuła M., van der Pol E., Nieuwland R., Budnik M., Kochanowski J., Jaguszewski M., Szarpak L., Mazurek T., Kapłon-Cieślicka A.#, Opolski G., Filipiak K.J. Plasma concentrations of extracellular vesicles are decreased in patients with post-infarct cardiac remodelling. *Biology.* 2021 Jan 30; 10: 97.

IF 5,079

MEiN 100 pkt.

Merytoryczny wkład w powstanie pracy: nawiązanie współpracy międzynarodowej, postawienie hipotezy badawczej, analiza piśmiennictwa, uzyskanie finansowania, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, rekrutacja pacjentów do badania, pobieranie i opracowanie próbek krwi, pomiar stężeń pęcherzyków zewnątrzkomórkowych metodą cytometrii przepływowej podczas stażu zagranicznego, opracowanie i interpretacja danych, wykonanie analizy wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu oraz jego submisja, modyfikacja artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów (rola wiodąca)

4. **Gąsecka A.*#**, Banaszekiewicz M.*, Nieuwland R., van der Pol E., Hajji N., Mutwil H., Rogula S., Rutkowska W., Pluta K., Eyileten C., Postula M., Darocha S., Huczek Z., Opolski G., Filipiak K.J., 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: 1024.

IF 4,241

MEiN 140 pkt.

* Gąsecka A. i Banaszekiewicz M. są równorzędnymi pierwszymi autorami pracy.

Gąsecka A. jest autorem korespondującym

Merytoryczny wkład w powstanie pracy: nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, postawienie hipotezy badawczej, analiza piśmiennictwa, uzyskanie finansowania, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, rekrutacja pacjentów do badania, pobieranie i opracowanie próbek krwi, pomiar funkcji płytek krwi metodą agregometrii impedancyjnej, całościowej całościowej analizy formowania czopu płytkowego, pomiar stężeń pęcherzyków zewnątrzkomórkowych metodą cytometrii przepływowej podczas stażu zagranicznego, opracowanie i interpretacja danych, wykonanie analizy wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu oraz jego submisja, modyfikacja artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów (rola wiodąca)

5. **Gąsecka A.#**, Zawadka M., Burban A., Idzik A., Gelo A., Graczyńska A., Jama K., Filipiak K.J., Jakimowicz T. Pre-operative platelet reactivity is a strong, independent predictor of bleeding complications after branched endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Platelets.* 2021 Aug 6; 1-9 [online ahead of print].

IF 3,862

MEiN 70

Gąsecka A. jest autorem korespondującym

Merytoryczny wkład w powstanie pracy: nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, postawienie hipotezy badawczej, analiza piśmiennictwa, uzyskanie finansowania, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, rekrutacja pacjentów do badania, pobieranie i opracowanie próbek krwi, pomiar funkcji płytek krwi metodą agregometrii impedancyjnej, opracowanie i interpretacja danych, wykonanie analizy wyników, przygotowanie manuskryptu artykułu oraz jego submisja, modyfikacja artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów (rola wiodąca)

b. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*, CVD) stanowią najistotniejszą przyczynę zgonów w skali globalnej, odpowiadając według danych Światowej Organizacji Zdrowia za 18 milionów zgonów rocznie. **Płytki krwi to fragmenty cytoplazmy megakariocytów i najmniejsze elementy morfotyczne krwi, biorące kluczowy udział w patogenezie CVD.** Od czasu ich identyfikacji przez Giulio Bizzozero w latach 80. XIX wieku, znana jest rola płytek krwi w procesach hemostazy, pozwalająca na utrzymanie integralności naczyń krwionośnych i zapobiegająca utracie krwi w przypadku urazu. Nadmierna aktywacja i agregacja płytek jest natomiast **kluczowym elementem w patogenezie powikłań zakrzepowych** u pacjentów z CVD. Coraz więcej danych wskazuje na istotny udział płytek krwi także w innych procesach patofizjologicznych, w tym na ich właściwości prozapalne i immunomodulujące. Jednym z przykładów wielopłaszczyznowej funkcji płytek jest ich udział w rozwoju i progresji tętniczego nadciśnienia płucnego poprzez sekrecję mediatorów o właściwościach prozakrzepowych, naczynioskurczowych i promujących remodeling ścian tętnic płucnych.

Biorąc pod uwagę kluczową funkcję płytek krwi w patogenezie CVD, leki hamujące funkcję płytek krwi stanowią podstawę terapii wielu chorób serca i naczyń. Do leków tych należą m.in. inhibitory płytkowego receptora P2Y₁₂, stosowane u pacjentów po ostrych zespołach wieńcowych i poddawanych wewnątrznaczyniowym interwencjom z implantacją stentgraftów, jak również analogi prostacykliny stosowane u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. **Niepożądanym efektem intensywnej terapii przeciwplatekowej jest jednak zwiększone ryzyko krwawień**, które – podobnie jak zdarzenia zakrzepowe – istotnie pogarszają rokowanie u pacjentów z CVD. **Ocena funkcji płytek krwi i indywidualizacja leczenia w oparciu o uzyskane wyniki wydaje się zatem nieodłącznym elementem pozwalającym na optymalizację nowoczesnego leczenia CVD.** Podjęcie badań nad funkcją płytek **w trzech różnych modelach pacjentów** z chorobami sercowo-naczyniowymi: ostrymi zespołami wieńcowymi, zespołami miażdżycy obwodowej i nadciśnieniem płucnym może dodatkowo wzbogacić poczynione obserwacje.

METODY OCENY FUNKCJI PŁYTEK KRWI

Metody oceny funkcji płytek krwi dzielą się na metody agregometryczne i metody oceny markerów eksponowanych na powierzchni i/lub uwalnianych z aktywowanych płytek krwi.

Wśród **metod agregometrycznych**, złotym standardem oceny funkcji płytek krwi jest agregometria optyczna, polegająca na pomiarze stopnia przezierności bogatopłytkowego osocza w trakcie agregacji płytek krwi indukowanej przez agonistę (np. adenozynodifosforan, trombinę, kolagen). Agregometria optyczna jest jednak metodą czasochłonną i wymagającą zaangażowania profesjonalnego personelu laboratoryjnego, a powtarzalność uzyskanych wyników jest niska, co ogranicza jej zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. W oparciu o agregometrię optyczną opracowano jednak nowsze, częściowo zautomatyzowane metody oceny funkcji płytek krwi, wśród których można wymienić m. in. **agregometrię impedancyjną** (Multiplate® Analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) i **zautomatyzowany system całościowej analizy formowania czopu płytkowego** (Total Thrombus-formation Analysis System [T-TAS®] Fujimori Kogyo, Tokyo, Japan).

Do metod oceny markerów eksponowanych na powierzchni oraz uwalnianych z aktywowanych płytek krwi zalicza się m.in. P-selektynę, ligand CD40 czy też tromboksan A2. Wymienione wyżej markery są jednak podatne na proteolizę (P-selektynę, ligand CD40), niespecyficzne dla płytek krwi (ligand CD40, tromboksan A2), a metodologia ich oceny nie jest wystandaryzowana. **Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe** (ang. *extracellular vesicles*, EVs) to nowe, obiecujące markery aktywacji płytek krwi, cechujące się istotnie wyższą wartością diagnostyczną w porównaniu do opisanych wyżej markerów. EVs są cząstkami wielkości 50–1000 nanometrów, uwalnianymi z aktywowanych płytek oraz innych komórek krwi do płynów ustrojowych. EVs zawierają otoczony podwójną błoną lipidową materiał cytoplazmatyczny, a na powierzchni eksponują antygeny pozwalające na identyfikację ich pochodzenia (ang. *clusters of differentiation*, CD). Biorą one udział w kluczowych procesach leżących u podłoża miażdżycy, takich jak dysfunkcja śródbłonna, rozwój stanu zapalnego ścian tętnic, powstawanie i progresja blaszek miażdżycowych. Podwyższone stężenie EVs pochodzenia płytkowego zaobserwowano w przebiegu wielu stanów prozakrzepowych, w tym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ang. *acute coronary syndrome*, ACS). **Opublikowane w 2016 roku pierwsze wytyczne dotyczące analizy EVs w płynach ustrojowych, które miałam zaszczyt współtworzyć**, pozwalają na

wiarygodną i wystandaryzowaną **analizę EVs jako markerów aktywacji płytek** i innych komórek krwi w badaniach klinicznych.

CEL NAUKOWY

Celem niniejszego cyklu, wchodzącego w skład rozprawy habilitacyjnej, jest **wykorzystanie nowych metod oceny funkcji płytek krwi w stratyfikacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych u pacjentów z CVD**. W poniższych badaniach wykorzystano trzy różne metody oceny płytek krwi: (i) **reaktywność płytek krwi**, mierzoną metodą agregometrii impedancyjnej (Multiplate®), (ii) zautomatyzowany **system całościowej analizy formowania czopu płytkowego** (T-TAS®) oraz (ii) **stężenie EVs uwalnianych z płytek** oraz innych komórek krwi, oceniane metodą cytometrii przepływowej dedykowanej oznaczeniom nanocząstek w płynach ustrojowych.

Ad. 1. Inflammatory state does not affect the antiplatelet efficacy of potent P2Y12 inhibitors in ACS

Aktywacja płytek krwi u pacjentów z ACS przyczynia się zarówno do nasilenia ogólnoustrojowego stanu zapalnego, jak i rozwoju powikłań zakrzepowych. Standardowe leczenie ACS obejmuje podwójną terapię przeciwplateletową, składającą się z kwasu acetylosalicylowego i inhibitora receptora P2Y12. Prasugrel i tikagrelor to silne inhibitory receptora P2Y12, mające wyższą skuteczność przeciwwzakrzepową u pacjentów po ACS w porównaniu z kłopidogrelem, poprzednim standardem terapeutycznym. O ile działanie przeciwplateletowe prasugrelu i tikagreloru jest dobrze udokumentowane, działanie przeciwzapalne tych leków pozostawało niejasne.

Celem prospektywnego, obserwacyjnego badania **ATLANTIS-ACS INFLAMMATION** Substudy była **ocena związku pomiędzy stężeniem markerów stanu zapalnego** o udokumentowanym wpływie na rokowanie długoterminowe pacjentów po ACS (białka C-reaktywnego [CRP], interleukiny-6 [IL-6], rozpuszczalnego ligandu CD40 [sCD40L]) **a reaktywnością płytek krwi** w grupie **320 pacjentów z ACS** leczonych tikagrelorem lub prasugrelem. Badanie było przeprowadzone we współpracy z **Uniwersytetem w Wiedniu**. Stężenie CRP oznaczono metodą immunoturbidymetryczną wysokiej czułości, stężenie IL-6 i sCD40L – metodą immunoenzymatyczną, a reaktywność płytek krwi – metodą agregometrii

impedancyjnej (Multiplate®) z wykorzystaniem kwasu arachidonowego i adenozynodifosforanu jako agonistów (ASPI test, ADP test).

Pacjenci leczeniu prasugrelem i tikagrelorem mieli porównywalne stężenie badanych markerów stanu zapalnego (CRP, IL-6, sCD40) i porównywalną reaktywność płytek krwi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem parametrów stanu zapalnego a reaktywnością płytek krwi, z wyjątkiem ujemnej korelacji słabej mocy pomiędzy stężeniem IL-6 i reaktywnością płytek krwi w teście ASPI ($r=-0,125$; $p=0,026$) i w teście ADP ($r=-0,162$; $p=0,004$). Przeanalizowano również dynamikę parametrów zapalnych i reaktywności płytek krwi po ACS. Stężenie CRP i reaktywność płytek krwi były najniższe w pierwszej dobie po zawale serca i stopniowo rosły w drugiej i trzeciej dobie, natomiast stężenie IL-6 wykazywało odwrotny kierunek zmian. Oceniono także zależność pomiędzy stężeniem parametrów stanu zapalnego oraz reaktywnością płytek krwi a charakterystyką kliniczną pacjentów. Pacjenci przewlekłe leczeni statyną przed ACS mieli niższe stężenie IL-6, w porównaniu do osób nieprzyjmujących statyny ($p=0,014$). Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną mieli natomiast wyższe stężenie IL-6, w porównaniu do osób bez cukrzycy typu 2 lub z cukrzycą leczoną preparatami doustnymi ($p=0,035$). Leczenie statyną oraz współistniejąca cukrzyca nie miały wpływu na reaktywność płytek krwi.

Przeprowadzone badanie było jednym z pierwszych badań bezpośrednio porównujących prasugrel i tikagrelor (tzw. *head-to-head*) u pacjentów z ACS. Badanie pozwoliło wywnioskować, że **nasilenie stanu zapalnego w ostrej fazie ACS**, ocenione na podstawie stężenia CRP, IL-6 i sCD40L, **nie wpływa na skuteczność przeciwplatekową silnych inhibitorów P2Y₁₂**, prasugrelu i tikagreloru, potwierdzając skuteczność i bezpieczeństwo obu silnych inhibitorów P2Y₁₂, niezależnie od stopnia nasilenia stanu zapalnego.

Ad. 2. Symmetric dimethylarginine is altered in patients after myocardial infarction and predicts adverse outcomes.

Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego jest najwcześniejszym zdarzeniem w rozwoju miażdżycy tętnic i jej powikłań, w tym ostrego zawału serca (ang. *acute myocardial infarction*, AMI). **Tlenek azotu (ang. *nitric oxide*, NO) jest najsilniejszym endogennym mediatorem rozszerzającym naczynia krwionośne i hamującym agregację płytek krwi.** NO powstaje podczas przekształcenia argininy w cytrulinę przez grupę enzymów zwanych syntazami tlenku azotu (ang. *nitric oxide synthases*, NOS). Endogennymi inhibitorami NOS są

asymetryczna i symetryczna dimetyloarginina (ang. *asymmetric dimethylarginine* [ADMA], *symmetric dimethylarginine* [SDMA]). Dane z badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują na związek pomiędzy stężeniem metabolitów szlaku NO i argininy, jak również podwyższonym stężeniem ADMA i SDMA a nasileniem CVD.

Celem prospektywnego, obserwacyjnego badania **AFFECT EV Metabolite** Substudy było: (i) porównanie osoczowego stężenia molekuł związanych ze szlakiem NO w grupie 57 pacjentów z AMI i w grupie kontrolnej 27 zdrowych ochotników, (ii) ocena związku pomiędzy stężeniem molekuł związanych ze szlakiem NO a rozwojem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) w 3,5-letniej obserwacji oraz (iii) ocena korelacji pomiędzy stężeniem molekuł szlaku NO oraz reaktywnością płytek krwi. Badanie było przeprowadzone we współpracy z **Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**. Stężenie molekuł związanych ze szlakiem NO oznaczono metodą chromatografii cieczowej połączonej ze spektrometrią mas, a reaktywność płytek krwi – metodą agregometrii impedancyjnej (Multiplate® Analyzer) z wykorzystaniem adenylozynodifosforanu i peptydu aktywującego receptor trombiny jako agonistów (ADP test, TRAP test).

Pacjenci z AMI mieli wyższe stężenia inhibitorów NOS (ADMA, $p=0,007$; SDMA, $p<0,001$) i niższe stężenie cytruliny ($p=0,035$), w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Stężenie argininy i ornityny było porównywalne w obu grupach. Do MACE, zdefiniowanych jako ponowny AMI, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, doszło u 5/57 pacjentów (9%) w 3,5-letniej obserwacji. Stężenie SDMA było wyższe u osób, u których doszło do MACE, w porównaniu do osób, które nie doświadczyły MACE ($p=0,015$). Wyjściowe stężenie SDMA powyżej 160 ng/ml pozwoliło przewidzieć wystąpienie MACE z 80% czułością i 85% swoistością (pole pod krzywą ROC [ang. *area under the curve*, AUC] 0,83; 95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI] 0,63-1,00). **Podwyższone stężenie SDMA było jedynym niezależnym predyktorem MACE w analizie wieloczynnikowej (iloraz szans [ang. *odds ratio*, OR] 18.99; 95% CI 1,50-239.99; $p=0,023$).** Analiza Kaplana-Meiera potwierdziła gorsze rokowanie u osób z wyjściowo podwyższonym stężeniem SDMA ($p=0,006$ dla testu log-rank). Zaobserwowano ujemną, średniej mocy korelację między stężeniem SDMA i reaktywnością płytek krwi w teście ADP ($r=-0,33$; $p=0,02$).

Wyniki badania wskazują na **zaburzenia w zakresie metabolizmu NO u pacjentów z AMI** (podwyższone stężenie inhibitorów NOS, obniżone stężenie powstającej w trakcie syntezy NO cytruliny), sugerując udział molekuł związanych ze szlakiem NO w patogenezie CVD. Podwyższone **stężenie SDMA jest niezależnym predyktorem ryzyka MACE** u pacjentów po AMI w 3,5-letniej obserwacji, sugerując możliwość wykorzystania SDMA jako **nowego biomarkera w stratyfikacji ryzyka MACE po AMI**. Z patofizjologicznego punktu widzenia, podwyższone stężenie inhibitora NOS, SDMA, po AMI może skutkować niższą dostępnością NO i wyższą reaktywnością płytek krwi, co mogłoby przekładać się na rozwój powikłań zakrzepowych w perspektywie długoterminowej. Hipotezie tej wydaje się jednak zaprzeczać ujemna korelacja pomiędzy stężeniem SDMA i reaktywnością płytek krwi, sugerując, że związek pomiędzy podwyższonym stężeniem SDMA i rozwojem MACE jest bardziej złożony. Dalsze badania są niezbędne, aby dogłębnie wyjaśnić rolę molekuł związanych ze szlakiem NO w patofizjologii MACE po AMI oraz związek pomiędzy ich stężeniem a reaktywnością płytek krwi.

Ad. 3. Plasma concentrations of extracellular vesicles are decreased in patients with post-infarct cardiac remodelling.

Dynamiczny rozwój farmakologicznego i interwencyjnego leczenia pacjentów po AMI istotnie zmniejszył śmiertelność krótkoterminową w tej grupie chorych. W związku z tym wiodącym problemem stały się powikłania długoterminowe, w tym rozwój pozawałowej niewydolności serca (ang. *heart failure*, HF). **Strukturalne i funkcjonalne zmiany miokardium zachodzące po AMI są określane jako pozawałowy remodeling mięśnia serca** (ang. *left ventricular remodelling*, LVR). LVR dotyczy około 20-30% pacjentów po AMI i istotnie pogarsza rokowanie. Patofizjologiczne mechanizmy rozwoju LVR pozostają niejasne. Brakuje także wiarygodnych parametrów, które pozwoliły na identyfikację pacjentów, u których dojdzie do rozwoju LVR. EVs uwalniane z płytek krwi, erytrocytów, leukocytów oraz komórek śródbłonna naczyń pełnią kluczową rolę w komunikacji międzykomórkowej, której zaburzenia mogą odgrywać rolę w LVR. **Związek pomiędzy stężeniem różnych podtypów EVs a rozwojem LVR nie był dotychczas badany.**

Celem prospektywnego, obserwacyjnego badania **AFFECT EV Echocardiography** Substudy była ocena związku pomiędzy osoczymym stężeniem różnych podtypów EVs a rozwojem LVR w grupie 55 pacjentów z AMI w 6-miesięcznej obserwacji. Badanie było

przeprowadzone we współpracy z **Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie**. Zgodnie z obowiązującą w literaturze definicją, LVR był określony jako wzrost wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory o ponad 20%, oceniany w przekłatkowym badaniu echokardiograficznym 6 miesięcy po AMI, w stosunku do wymiaru wyjściowego. Stężenie EVs z płytek krwi, erytrocytów, leukocytów oraz komórek śródbłonna zostało ocenione metodą cytometrii przepływowej dedykowanej pomiarom nanocząstek, z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko poszczególnym markerom eksponowanym na powierzchni EVs.

Do LVR doszło u 12/55 pacjentów (22%) w 6-miesięcznej obserwacji. Pacjenci, u których rozwinął się LVR mieli niższe stężenia EVs z płytek krwi ($p=0,01$), erytrocytów ($p=0,02$) i komórek śródbłonna naczyń ($p=0,01$), w porównaniu z pacjentami bez LVR. Stężenia EVs z leukocytów i EVs eksponujących prozapalną P-selektynę i prozakrzepową fosfatydyloserynę były natomiast porównywalne w obu grupach. **Połączenie EVs z płytek krwi, erytrocytów i komórek śródbłonna naczyń pozwoliło na predykcję LVR z 83% czułością i 87% swoistością (ROC AUC 0,87; 95% CI 0,73-1,00). Podwyższone stężenia EVs z erytrocytów i komórek śródbłonna naczyń były niezależnymi predyktorami LVR w analizie wieloczynnikowej (OR 17,8; 95% CI 2,3–138,6; $p=0,01$ dla EV erytrocytarnych; OR 8,2; 95% CI 1,3–54,2; $p=0,03$ dla EVs śródbłonkowych).** Wartość predykcyjna EVs z płytek krwi uzyskała graniczną istotność statystyczną w modelu wieloczynnikowym (OR 21,5; 95% CI 0,8–572,1; $p = 0,07$).

Obniżone stężenie EVs z płytek krwi, erytrocytów i komórek śródbłonna w ostrej fazie AMI u pacjentów, u których doszło do LVR w 6-miesięcznej obserwacji sugeruje, że **wymienione podtypy EVs mogą mieć znaczenie ochronne u pacjentów po AMI, a ich obniżone stężenie przyczynia się do rozwoju LVR.** Dane z badań eksperymentalnych dowodzą, że wymienione podtypy EVs uczestniczą w procesach neoangiogenezy i regeneracji kardiomiocytów (EVs endotelialne), mają działanie antyoksydacyjne poprzez udział w usuwaniu wolnych rodników tlenowych, uwalnianych z niedokrwionych kardiomiocytów (EVs erytrocytarna) oraz zmniejszają stan zapalny śródbłonna naczyń (EVs płytkowe). **Przeprowadzone badanie było pierwszym, w którym oceniono wartość predykcyjną EVs w predykcji LVR.** Dalsze badania dotyczące komunikacji pomiędzy kardiomiocytami, płytkami krwi, erytrocytami i komórkami śródbłonna naczyń w procesie LVR, a także roli, jaką w tej

komunikacji odgrywają EVs mają **kluczowe znaczenie dla opracowania nowych metod terapeutycznych wspomagających regenerację miokardium po AMI i zapobiegających LVR.**

Ad. 4. Prostacyclin analogues inhibit platelet reactivity, extracellular vesicle release and thrombus formation in patients with pulmonary arterial hypertension

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) jest progresywną, nieuleczalną chorobą prowadzącą do prawokomorowej niewydolności serca i przedwczesnego zgonu. Analogi prostacykliny (epoprostenol, treprostinil i iloprost) są stosowane w PAH przede wszystkim ze względu na działanie wazodylatacyjne. **Leki te mają jednak również działanie przeciwplatetkowe, potencjalnie zwiększając ryzyko krwawienia u pacjentów z PAH.** Działanie przeciwplatetkowe poszczególnych analogów prostacykliny nie było dotychczas szczegółowo badane.

Celem prospektywnego, obserwacyjnego badania **PAPAYA** było (i) porównanie funkcji płytek krwi u 42 pacjentów z PAH leczonych analogami prostacykliny i 38 pacjentów nieotrzymujących analogów prostacykliny oraz (ii) porównanie działania przeciwplatetkowego różnych analogów prostacykliny. Badanie było przeprowadzone we współpracy z **Kliniką Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP w Warszawie oraz Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku.** Funkcja płytek krwi oceniona była trzema metodami: (i) **metodą agregometrii impedancyjnej (Multiplate®)** z użyciem kwasu arachidonowego, adenozyndifosforanu i peptydu aktywującego receptor trombiny jako agonistów (ASPI test, ADP test, TRAP test), (ii) z wykorzystaniem **zautomatyzowanego systemu do całościowej analizy formowania skrzepu płytkowego** w warunkach przepływu krwi przez sztuczne naczynia krwionośne opłaszczone kolagenem (T-TAS®) oraz (iii) oceniając **stężenie EVs uwalnianych z płytek** oraz innych komórek krwi metodą cytometrii przepływowej.

Pacjenci z PAH leczeni analogami prostacykliny mieli niższą reaktywność płytek krwi w teście ASPI ($p=0,01$) i w teście ADP ($p=0,01$), **niższe stężenie EVs** z aktywowanych płytek krwi ($p=0,04$) i leukocytów ($p=0,01$), **opóźnione tworzenie skrzepu płytkowego** ($p=0,002$) i **zmniejszoną objętość skrzepu** ($p=0,008$), w porównaniu z grupą kontrolną. Epoprostenol nie wpływał na reaktywność płytek krwi, ale zmniejszał stężenie EVs z płytek krwi ($p=0,02$) i leukocytów ($p=0,04$). Treprostinil zmniejszał reaktywność płytek krwi (test ASPI: $p=0,02$; test ADP: $p=0,01$), ale nie miał wpływu na stężenia EVs. Wszystkie analogi prostacykliny istotnie

opóźniały tworzenie skrzepu płytkowego i zmniejszały jego objętość. W trakcie 9-miesięcznej obserwacji wystąpiły dwa poważne krwawienia u pacjentów leczonych treprostinilem, tj. krwiaki w miejscu implantacji pompy infuzyjnej, z których jeden wymagał reoperacji, a drugi leczenia zachowawczego. U obu pacjentów nie doszło do utworzenia kompletnego skrzepu w pomiarze urządzeniem T-TAS[®], przy czym w jednym przypadku tworzenie skrzepu nie zostało nawet zainicjowane. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano zdarzeń krwotocznych.

Wyniki badania wskazują, że **pacjenci z PAH leczeni analogami prostacykliny mają istotnie zaburzoną funkcję płytek krwi**, w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących PAH, **co może predysponować do krwawień**. Wydaje się, że poszczególne analogi prostacykliny różnią się w zakresie mechanizmów inhibicji płytek krwi, chociaż wszystkie te leki opóźniają tworzenie i zmniejszają objętość skrzepu płytkowego. **Ocena funkcji płytek krwi mogłaby stanowić istotne narzędzie w predykcji powikłań krwotocznych** w populacji pacjentów z PAH, jednak jej przydatność w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań.

Ad. 5. Pre-operative platelet reactivity is a strong, independent predictor of bleeding complications after branched endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm repair

Tętniak aorty piersiowo-brzuszej (ang. *thoracoabdominal aortic aneurysm*, TAAA) jest definiowany jako poszerzenie aorty brzusznej powyżej 3 cm, oceniane w ultrasonografii lub angiografii tomografii komputerowej. W przypadku TAAA powyżej 5,5 cm, postępowaniem z wyboru jest wyłączenie TAAA z krążenia ustrojowego przy pomocy stentgraftu, implantowanego metodą operacyjną lub wewnątrznaczyniową (ang. *endovascular aortic repair*, EVAR). EVAR wiąże się z niższą o 50% śmiertelnością 30-dniową, w porównaniu z leczeniem operacyjnym. **Krwawienia pooperacyjne lub zakrzepica stentgraftu po EVAR dotyczą jednak ok. 30% pacjentów i istotnie pogarszają rokowanie**. Nie zidentyfikowano parametrów, które pozwoliłyby przewidzieć powikłania krwotoczne i zakrzepowe po EVAR z klinicznie istotną czułością i swoistością.

Celem opisanego w publikacji prospektywnego, obserwacyjnego badania była (i) ocena wpływu EVAR na funkcję płytek oraz (ii) ocena związku pomiędzy przedoperacyjną reaktywnością płytek krwi a wystąpieniem pooperacyjnych powikłań krwotocznych i zakrzepowych w grupie 50 pacjentów z TAAA poddanych planowej operacji EVAR z implantacją rozgałęzionego stentgraftu. Badanie było przeprowadzone we współpracy z **Katedrą i Kliniką Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Warszawskiego**

Uniwersytetu Medycznego. Transfuzję krwinek czerwonych (ang. *red blood cells*, RBC) wykonano, jeśli wystąpiło krwawienie, które doprowadziło do pooperacyjnego spadku stężenia hemoglobiny >3 g/dl w porównaniu z przedoperacyjną wartością lub jeśli pooperacyjne stężenie hemoglobiny wynosiło <8 g/dl. Powikłania krwotoczne były zdefiniowane jako krwawienie wymagające przetoczenia co najmniej 2 jednostek RBC po EVAR. Funkcja płytek krwi była oceniona metodą **agregometrii impedancyjnej** (Multiplate®) z wykorzystaniem kwasu arachidonowego, adenozynodifosforanu i peptydu aktywującego receptor trombiny jako agonistów (ASPI test, ADP test, TRAP test).

Reaktywność płytek krwi zmniejszyła się w ciągu 24 godzin po EVAR (przed włączeniem leczenia przeciwplatekowego) w stosunku do wartości przedoperacyjnych we wszystkich testach ($p \leq 0,04$), z dalszym spadkiem przy wypisie ze szpitala (po włączeniu leczenia przeciwplatekowego) w teście ADP ($p=0,004$). Krwawienie wymagające przetoczenia co najmniej 2 jednostek RBC doszło u 23/50 pacjentów (46%). Pacjenci, którzy doświadczyli powikłań krwotocznych mieli niższą przedoperacyjną reaktywność płytek krwi w teście ASPI ($p=0,046$), w porównaniu z pacjentami bez powikłań krwotocznych. **Przedoperacyjna reaktywność płytek krwi <30 jednostek w teście ADP pozwoliła na predykcję pooperacyjnych powikłań krwotocznych z 78% czułością i 59% swoistością** (ROC AUC 0,66; 95% CI 0,51-0,82). Obniżona reaktywność płytek krwi w teście ADP **była także jedynym niezależnym predyktorem pooperacyjnych powikłań krwotocznych w analizie wieloczynnikowej** (OR 6,51; 95% CI 1,23-34,51; $p=0,028$). W 6-miesięcznej obserwacji nie zaobserwowano powikłań zakrzepowych.

Wyniki badania wskazują, że wyłączenie TAAA z krążenia metodą EVAR prowadzi do spadku reaktywności płytek krwi, co ma miejsce jeszcze przed włączeniem podwójnego leczenia przeciwplatekowego. **W przeprowadzonym badaniu po raz pierwszy zademonstrowano, że obniżona reaktywność płytek krwi przed EVAR jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym pooperacyjnych krwawień**, demonstrując użyteczność oceny funkcji płytek krwi jako pierwszego przyłóżkowego testu w stratyfikacji ryzyka powikłań krwotocznych u pacjentów poddawanych EVAR.

c. WNIOSKI

1. Ocena funkcji płytek krwi jest istotnym elementem w stratyfikacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.
2. Płytki krwi są adekwatnie zahamowane w ostrej fazie zawału serca u pacjentów leczonych silnymi inhibitorami receptora P2Y₁₂ (prasugrel, tikagrelor), a na ich reaktywność nie ma wpływu nasilenie stanu zapalnego.
3. Podwyższone stężenie inhibitora syntazy tlenku azotu (SDMA), najsilniejszego endogennego inhibitora płytek krwi, jest niezależnym predyktorem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po ostrym zawale serca.
4. Obniżone stężenie EVs z płytek krwi, erytrocytów i komórek śródbłonna naczyń w ostrej fazie zawału serca pozwala przewidzieć rozwój pozawałowego remodelingu mięśnia serca.
5. Funkcja płytek krwi u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych analogami prostacykliny jest zaburzona, co może predysponować do krwawień. Wydaje się, że poszczególne analogi prostacykliny w różnią się w zakresie mechanizmów hamowania funkcji płytek krwi.
6. Obniżona reaktywność płytek krwi u pacjentów z tętniakiem aorty piersiowo-brzuszej poddawanych EVAR jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym pooperacyjnych powikłań krwotocznych.

d. WYKORZYSTANIE WYNIKÓW BADAŃ

Przedstawiony cykl publikacji koncentruje się na wykorzystaniu nowych metod oceny funkcji płytek krwi u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, adresując wyzwania związane ze stratyfikacją ryzyka zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych w tej populacji pacjentów. Wyniki przedstawionych prac są źródłem nowej wiedzy na temat związku pomiędzy aktywnością płytek krwi a nasileniem stanu zapalnego (**praca 1**), pogłębiają dotychczasowe zrozumienie mechanizmów regulujących funkcję płytek krwi, zależnych od tlenku azotu i prostacykliny (**praca 2, praca 4**) oraz demonstrują bezpośrednie zastosowanie praktyczne oceny funkcji płytek krwi w predykcji niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i krwotocznych w wybranych populacjach pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (**praca 2 - 5**).

W powyższych badaniach zademonstrowano **przydatność pomiarów stężenia inhibitora syntazy tlenu azotu, SDMA, w stratyfikacji ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zawale mięśnia serca** w najdłuższym dotychczas opisanym, 3,5-letnim okresie obserwacji oraz zaproponowano **wykorzystanie stężenia EVs w predykcji pozawałowego remodelingu** mięśnia serca. Przedstawione badania są także jednymi z pierwszych, w których wykazano **istotną rolę oceny funkcji płytek krwi w stratyfikacji ryzyka powikłań krwotocznych u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym** leczonych analogami prostacykliny oraz u **pacjentów z tętniakiem aorty piersiowo-brzuszej poddawanych EVAR**.

Zgromadzone dotychczas wyniki są punktem wyjścia do dalszych wielośrodkowych badań klinicznych, mających na celu opracowanie i wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych metod pozwalających udoskonalić stratyfikację ryzyka zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

IV. 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. 20.08.2021 r. obejmuje **88 artykułów**, w tym :

- **37 prac oryginalnych**, w tym 27 prac pełnotekstowych (w 15 jestem pierwszą autorką lub autorką korespondencyjną), 17 opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora
- **26 prac poglądowych** (w 15 jestem pierwszą autorką lub autorką korespondencyjną), 17 opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora
- **10 opisów przypadków** (w 8 jestem pierwszą autorką lub autorką korespondencyjną), wszystkie opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora
- **10 rozdziałów w podręcznikach**, w tym rozdział w międzynarodowym podręczniku podsumowującym aktualną wiedzę na temat płytek krwi
- 2 listy do redakcji
- 3 prace popularno-naukowe

Podsumowanie danych bibliometrycznych:

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MEiN	IF	MEiN
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	23,880	518	75,000	2120
Opisy przypadków	-	-	20,243	490
Prace poglądowe	29,251	273	63,240	1720
RAZEM	53,131	791	158,483	4330

Impact Factor: 211,614

Punktacja MNISW: 5121

Listy do redakcji czasopism (nie uwzględnione w powyższej analizie): 38,748 (po doktoracie)

Liczba cytowań (wg bazy Web of Science z dn. 20.08.2021 r., bez autocytowań): **553**

Indeks Hirscha (wg bazy Web of Science z dn. 20.08.2021 r.): **10**

**b. OPIS AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ POZA OSIĄGNIĘCIEM O KTÓRYM
MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY**

Zagadnienia badawcze nieuwzględnione w cyklu habilitacyjnym

Ze względu na ogromny potencjał, jaki widzę w badaniach translacyjnych, łączących wiedzę i doświadczenie naukowców z dziedzin podstawowych oraz klinicznych, od początku swojego rozwoju naukowego zależało mi na pracy w interdyscyplinarnym i międzynarodowym zespole badawczym. Część studiów odbyłam w Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu i w Zurichu. Realizując pracę doktorską, nawiązałam trwającą do chwili obecnej współpracę z Uniwersytetem w Amsterdamie, gdzie odbyłam 12-miesięczny staż. Uzyskałam także Stypendium Fundacji Rozwoju WUM na staż w Narodowym Instytucie Zdrowia w Waszyngtonie. Współpracuję również m.in. z naukowcami z uniwersytetów w Utrechcie, Marsylii, Birmingham, Helsinkach oraz Wiedniu.

Moim najistotniejszym celem naukowym, nad którym pracuję obecnie, jest opracowanie i wprowadzenie do praktyki klinicznej nowego markera rozwijającego się zawału mięśnia serca zanim dojdzie do całkowitej okluzji tętnicy wieńcowej, który mógłby zrewolucjonizować diagnostykę i umożliwić wcześniejsze leczenie w tej grupie pacjentów.

Poniżej przedstawiłam najważniejsze publikacje dotyczące podejmowanych przeze mnie zagadnień badawczych.

Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe jako biomarkery powikłań zakrzepowych

Moje zainteresowania naukowe od początku koncentrowały na **opracowaniu nowych metod diagnostycznych** w oparciu o biomarkery, w tym **płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe** (ang. *extracellular vesicles*, EVs). We współpracy z międzynarodowym zespołem badawczym po raz pierwszy zaproponowałam wykorzystanie EVs jako nowych biomarkerów aktywacji płytek krwi (**Gąsecka A, et al. Platelet extracellular vesicles as biomarkers for arterial thrombosis. Platelets. 2017; 28: 228-34**) oraz biomarkerów pozawałowego remodelingu mięśnia serca (**Gąsecka A, van der Pol E, Nieuwland R, Stępień E. Extracellular vesicles in post-infarct ventricular remodelling. Polish Heart Journal. 2018; 76: 69-76**). W ramach realizacji pracy doktorskiej zaprojektowałam randomizowane badanie kliniczne AFFECT, w którym zidentyfikowałam nowy mechanizm działania leku przeciwplatekowego, stosowanego u pacjentów z zawałem mięśnia serca, polegający na hamowaniu uwalniania EVs o właściwościach prozapalnych i prozakrzepowych (**Gąsecka A, et al. P2Y12 antagonist ticagrelor inhibits the release of procoagulant extracellular vesicles from activated platelets. Cardiology Journal. 2019; 26: 782-9; Gąsecka A, et al. Ticagrelor attenuates the increase of extracellular vesicle concentrations in plasma after acute myocardial infarction compared to clopidogrel. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020; 18: 609-23**). Jestem także współautorką pierwszych wytycznych dotyczących metodyki badań nad EVs, opracowanych przez międzynarodowe grono ekspertów i opublikowanych na łamach Circulation Research (**IF 15,21**), czasopisma o wysokiej wartości opiniotwórczej (**Coumans FA, (...), Gasecka A, et al. Methodological guidelines to study extracellular vesicles. Circulation Research. 2017; 120: 1632-48**). Wraz ze współpracownikami z dziedziny chemii oraz fizyki miałam udział w opracowaniu nowych materiałów referencyjnych pozwalających na standaryzację pomiarów EVs metodą cytometrii przepływowej (**Varga Z, (...), Gasecka A, et al. Hollow organosilica beads as reference particles for optical detection of extracellular vesicles. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018; 16: 1646-55**). W chwili obecnej kieruję zespołami badawczymi realizującymi 3 granty dotyczące opracowania nowych metod diagnostycznych w oparciu o EVs, dotyczącymi wykorzystania EVs (i) w predykcji subklinicznej zakrzepicy po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej, (ii) we wczesnej

diagnostyce rozwijającego się zawału serca oraz (iii) w diagnostyce choroby naczyń mikrokrążenia. Wszystkie prace oryginalne dotyczące EVs i opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora zostały uwzględnione w cyklu habilitacyjnym lub są w przygotowaniu.

Optimalizacja diagnostyki i farmakoterapii u pacjentów z niewydolnością serca

Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora

1. Gozdowska R, Makowska A, **Gąsecka A**, Chabior A, Marchel M. Circulating microRNA in Heart Failure - Practical Guidebook to Clinical Application. *Cardiology in Review*. 2020: 1-37.
2. Chabior A, **Gąsecka A [równorzędny pierwszy autor]**, Marchel M, Gozdowska R, Makowska A, Maciak K, Góra M, Filipiak KJ, Burzyńska B, Opolski G. Expression of versican mRNA transcript to predict cardiac remodelling after myocardial infarction. *Polish Heart Journal*. 2021; [ahead-of-print].
3. Jaguszewski MJ, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Targonski R, Filipiak KJ, Szarpak L. Efficacy and safety of levosimendan and dobutamine in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2021; [ahead-of-print].
4. Jaguszewski MJ, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Filipiak KJ, Szarpak L. Levosimendan or dobutamine in patients with low cardiac output syndrome: Results from meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2021; 333: 145.

Powyższy cykl prac dotyczy nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w kardiomiopatii takotsubo. Prace są wynikiem interdyscyplinarnej współpracy z Instytutem Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk oraz Gdańskim Uniwersytetem Medycznym. W pierwszej pracy w oparciu o literaturę podsumowano aktualne dane dotyczące mikroRNA jako nowego biomarkera w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka u pacjentów z niewydolnością serca. Przeanalizowano także wyzwania związane z implementacją do praktyki klinicznej testów opartych o mikroRNA, tworząc krótki przewodnik dla klinicystów („*Practical Guidebook to Clinical Application*”).

W kolejnej pracy zbadaliśmy wartość prognostyczną transkryptów matrycowego RNA (mRNA), których ekspresja ulega zmianie w ostrej fazie zawału serca, w predykcji pozawałowego remodelingu mięśnia serca w 6-miesięcznej obserwacji. Obniżona transkrypcja mRNA proteoglikanu regulującego przeżycie komórek i tworzenie macierzy

zewnątrzkomórkowej, versicanu, była jedynym niezależnym predyktorem remodelingu w modelu wieloczynnikowym (OR 3,48; 95% CI 1,00–12,08; p = 0,04). W powyższej publikacji po raz pierwszy wysunęliśmy hipotezę dotyczącą ochronnej roli versicanu u pacjentów po ostrym zawale serca.

W kolejnych dwóch pracach przeprowadziliśmy przegląd systematyczny piśmiennictwa oraz metaanalizę dotyczącą porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia lewosimendanem oraz dobutaminą u pacjentów z niewydolnością serca oraz zespołem małego rzutu serca. W obu pracach wykazaliśmy, że lewosimendan zmniejsza śmiertelność wewnątrzszpitalną lub 30-dniową oraz długość hospitalizacji, w porównaniu z dobutaminą. Ponadto zaobserwowaliśmy trend w kierunku niższej śmiertelności 6-miesięcznej u pacjentów z niewydolnością serca leczonych lewosimendanem. Biorąc pod uwagę obiecujące wyniki naszych metaanaliz i kardioprotekcyjne działanie lewosimendanu wykazane uprzednio w wielu badaniach, zasugerowaliśmy potrzebę przeprowadzenia dobrze zaprojektowanego, wieloośrodkowego randomizowanego, aby jednoznacznie określić wpływ lewosimendanu na rokowanie odległe w różnych podgrupach pacjentów z niewydolnością serca.

Zespół takotsubo

Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora

1. Szarpak L, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Opiełka M, Gilis-Malinowska N, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ. Copeptin level differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Biomarkers*. 2021 Feb 17;26(2):75-6.
2. Jaguszewski MJ, **Gąsecka A.**, Hering D, Filipiak KJ, Szarpak L, Fijałkowski M, Gruchała M. Levosimendan improves the acute course of takotsubo syndrome: a pooled analysis. *ESC Heart Failure*. 2021 Aug 02; [ahead of print].
3. Genc A, Gilis-Malinowska N, Kasprzyk P, **Gąsecka A. [autor korespondujący]**, Perdyan A, Kacperczyk J, Fijałkowski M, Gruchala M, Szarpak L, Safiejko K, Filipiak KJ. Malignancy predicts short-term mortality in Takotsubo: insights from a meta-analysis of 125 359 patients. *ESC Heart Failure*. 2021 Jul 6; [ahead of print].
4. Szarpak L, Filipiak KJ, **Gasecka A**, Pruc M, Drozd A, Jaguszewski MJ. Correlation between takotsubo cardiomyopathy and SARS-CoV-2 infection. *Medical Hypotheses*. 2021 Jan 1; 146: 110454.

Powyższy cykl prac oryginalnych dotyczy nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w zespole takotsubo (ang. *takotsubo syndrome*, TTS), definiowanego jako kardiomiopatia charakteryzująca się ostrą i przejściową dysfunkcją skurczową i rozkurczową lewej komory, często związana ze stresującym pod względem emocjonalnym lub fizycznym wydarzeniem. Publikacje są wynikiem nawiązanej w trakcie mojego stażu w Zurichu współpracy z inicjatorem międzynarodowego rejestru kardiomiopatii takotsubo, Profesorem Miłozem J. Jaguszewskim.

W pierwszej z prac wykazaliśmy, że pacjenci z TTS mają obniżone stężenie kopeptyny, peptydu będącego prekursorem wazopresyny, w porównaniu z pacjentami z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Wyniki pracy wskazują, że kopeptyna może stać się pierwszym biomarkerem różnicującym te dwie jednostki chorobowe.

W kolejnej pracy zademonstrowaliśmy, że stosowanie lewosimendanu w ostrej fazie TTS wiąże się ze skróceniem czasu hospitalizacji oraz szybszym wzrostem wyjściowo obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory. Głównym ograniczeniem naszej analizy był brak mocy statystycznej pozwalającej wykryć różnic w śmiertelności, wskazujący na konieczność dalszych intensywnych badań oceniających wpływ lewosimendanu na rokowanie u chorych z TTS.

Przeprowadziliśmy także największą dotychczas opublikowaną analizę oceniającą wpływ nowotworu złośliwego na śmiertelność w grupie 125 359 pacjentów z TTS. Wykazaliśmy, że współistniejący nowotwór złośliwy jest silnym predyktorem zgonu wewnątrzszpitalnego u pacjentów z TTS, zwracając uwagę na potencjalny związek pomiędzy TTS a nowotworem złośliwym. Wysunęliśmy hipotezę, że TTS może być potencjalnie postrzegany jako zespół paraneoplastyczny, a z drugiej strony ryzyko onkologiczne może być wyższe u pacjentów po epizodzie TTS. Istotne jest zachowanie czujności onkologicznej u pacjentów z TTS ze względu na potencjalne współistnienie obu jednostek chorobowych.

W ostatniej z prac w oparciu o przegląd literatury wysunęliśmy hipotezę, że TTS może być związany z zakażeniem SARS-CoV-2 (stres fizyczny) i trwającą pandemią (stres emocjonalny). Zasugerowaliśmy, że TTS należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej spektrum uszkodzenia mięśnia sercowego u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2.

Nieklasyczne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora

- i. **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Rogula S, Szarpak Ł, Filipiak KJ. LDL-Cholesterol and Platelets: Insights into Their Interactions in Atherosclerosis. *Life*. 2021 Jan;11(1):39.
- ii. Szwed P, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Zawadka M, Eyileten C, Postuła M, Mazurek T, Szarpak Ł, Filipiak KJ. Infections as Novel Risk Factors of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Pathophysiological Links and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(12):2539.
- iii. Konwerski M, Postuła M, Barczuk-Falęcka M, Czajkowska A, Mróz A, Witek K, Bakalarski W, **Gąsecka A**, Małek ŁA, Mazurek T. Epicardial Adipose Tissue and Cardiovascular Risk Assessment in Ultra-Marathon Runners: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jan;18(6):3136.
- iv. Pęczek P, Leśniewski M, Mazurek T, Szarpak L, Filipiak KJ, **Gąsecka A [autor korespondujący]**. Antiplatelet Effects of PCSK9 Inhibitors in Primary Hypercholesterolemia. *Life*. 2021 Jun;11(6):466.
- v. Rogula S, Błazejowska E, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Szarpak Ł, Jaguszewski MJ, Mazurek T, Filipiak KJ. Inclisiran—Silencing the Cholesterol, Speaking up the Prognosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(11):2467.

Powyższy cykl prac dotyczy nowych, nieklasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz nowych strategii terapeutycznych obniżających ryzyko ich rozwoju. W czterech z pięciu prac jestem autorką korespondencyjną. Wszystkie publikacje były współtworzone przez studentów działających w Sekcją Biomarkerów Studenckiego Koła Naukowego, której jestem opiekunką.

W pierwszej pracy w oparciu o przegląd literatury podsumowaliśmy dotychczasowe dowody naukowe dotyczące interakcji pomiędzy płytkami krwi a lipoproteinami o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoproteins*, LDL) w rozwoju miażdżycy tętnic. Farmakologiczna modulacja tych interakcji stanowi punkt wyjścia w opracowaniu nowych metod prewencji miażdżycy.

Przeanalizowaliśmy także związek pomiędzy chorobami o podłożu infekcyjnym, w tym zakażeniem *Helicobacter pylori*, chorobami przyzębia, zapaleniem płuc, zakażeniem wirusem CMV, HIV, HSV i SARS-CoV-2 na rozwój i progresję chorób sercowo-naczyniowych o

podłożu miażdżycowym. Ze względu na istotnie wyższą częstość niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu ostrych, jak i przewlekłych chorób infekcyjnych, istotne jest aktywne poszukiwanie i leczenie infekcji u pacjentów kardiologicznych.

Przeprowadziliśmy również badanie wskazujące, że w grupie wieloletnich biegaczy objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej jest niższa, a jej profil metaboliczny korzystniejszy, w porównaniu z osobami prowadzącymi mało aktywny tryb życia. Objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej w wybranych lokalizacjach korelowała bezpośrednio ze stężeniem cholesterolu LDL. Wyniki badania wskazują na istotną rolę nasierdziowej tkanki tłuszczowej w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego.

Biorąc pod uwagę kluczowy udział cholesterolu LDL w rozwoju miażdżycy, wykonaliśmy również przegląd literatury dotyczący leków blokujących (alirokumab, ewolokumab) lub hamujących syntezę (inklisiran) proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9, białka odgrywającego kluczową rolę w metabolizmie LDL. Co interesujące, wspomniane leki, oprócz działania hipolipemizującego, wykazują także działanie przeciwplatekcyjne, wpisując się w opisany wcześniej proaterogenny efekt interakcji pomiędzy płytkami krwi i LDL.

Patofizjologia i strategie terapeutyczne modulujące układ krzepnięcia

1. Giustozzi M, Ehrlinder H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, **Gąsecka A**, Papakonstantinou PE, Parker WA. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Reviews*. 2021 Jun 25:100864.
2. Papakonstantinou PE, Borovac JA, **Gąsecka A**, Bongiovanni D, Ehrlinder H, Giustozzi M, Parker WA, Guerreiro RA. Anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation in the COVID-19 era: is it time to reconsider our therapeutic strategy? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021 Feb 10.
3. Pieniak K, Jędrzejczyk S, Domaszko O, Grodecki K, Rymuza B, Huczek Z, Kochman J, Filipiak K, **Gąsecka A [autor korespondujący]**. Predictors and Biomarkers of Subclinical Leaflet Thrombosis after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(11):1-14
4. Siwik D, Gajewska M, Karoń K, Pluta K, Wondołkowski M, Wilimski R, Szarpak Ł, Filipiak KJ, **Gąsecka A [autor korespondujący]**. Pleiotropic Effects of Acetylsalicylic

Acid after Coronary Artery Bypass Grafting—Beyond Platelet Inhibition. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(11):2317.

5. Rogula S, Mutwil H, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Kurzyna M, Filipiak K. Antiplatelet effects of prostacyclin analogues: which one to choose in case of thrombosis or bleeding? *Cardiology Journal*. 2020:1-16 (ahead-of-print)

Powyższy cykl prac dotyczy problematyki układu krzepnięcia oraz strategii terapeutycznych stosowanych u pacjentów z szeroko pojętymi zaburzeniami układu krzepnięcia: zarówno zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowych, jak i krwotocznych.

Dwie pierwsze prace są współtworzone przez członków zarządu (nucleolus) Young Thrombosis Researchers Group, działającej przy grupie roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego Working Group on Thrombosis, do którego należę od 2018 roku. Pierwsza z nich podsumowuje aktualną wiedzę dotyczącą patofizjologii, manifestacji klinicznych oraz leczenia zaburzeń krzepnięcia w przebiegu sepsy. Praca została opublikowana w prestiżowym czasopiśmie ***Blood Reviews (IF 8,25)***. Zaproponowano w niej m.in. schemat diagnostyki różnicowej małopłytkowości u pacjentów z sepsą oraz algorytm terapeutyczny w zespole rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w przebiegu sepsy. Druga praca to stanowisko Young Thrombosis Researchers Group dotyczące konieczności modyfikacji aktualnych strategii leczenia przeciwzakrzepowego w dobie pandemii COVID-19, kładące nacisk na konieczność jeszcze szerszego stosowania leków przeciwkrzepliwych nie będących antagonistami witaminy K. Artykuł został opublikowany na łamach czasopisma z grupy European Heart Journal: ***European Journal of Preventive Cardiology (IF 7,80)***.

Kolejne publikacje były współtworzone przez studentów działających w Sekcją Biomarkerów Studenckiego Koła Naukowego, której jestem opiekunką. Dotyczą one kolejno predyktorów i biomarkerów subklinicznej zakrzepicy po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej, plejotropowego działania kwasu acetylosalicylowego po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego oraz działania przeciwplateletowe analogów prostacykliny.

Interwencyjne leczenie zatorowości płucnej

Pietrasik A, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Chojecka D, Pytlos J, Rymuza B, Głowczyńska R, Banaszekiewicz M, Darocha S, Kurzyna M. Iatrogenic pulmonary embolism with cyanoacrylate: to remove or to leave? Polish Heart Journal. 2021 Apr 16.

Pietrasik A, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Pieniak K, Karpiński G, Kochman J, Darocha S, Kurzyna M. Iatrogenic embolism caused by fractured vascular port: successful endovascular treatment. Polish Heart Journal. 2021 Apr 29.

Pietrasik A, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Leśniewski M, Zieliński D, Darocha S, Kurzyna M. Hybrid treatment of massive pulmonary embolism by catheter-directed and surgical embolectomy. Advances in Interventional Cardiology. 2021; 17: 236-238.

Powyższe opisy przypadków klinicznych dotyczą pacjentów z zatorowością płucną, zakwalifikowanych przez multidyscyplinarny Zespół Leczenia Zatorowości Płucnej (ang. *Pulmonary Embolism Response Team, PERT*) do leczenia interwencyjnego. Prace są wynikiem **współpracy z zespołem PERT z Kliniki Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP w Warszawie oraz Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku**. Zaprezentowano w nich m.in. trudne decyzje kliniczne dotyczące wyboru pomiędzy leczeniem zachowawczym i interwencyjnym u pacjentów z ostrą zatorowością płucną, nietypowe aktywacje PERT w przypadku jatrogennej zatorowości płucnej, a także opisano przypadek pacjentki z masywną zatorowością płucną skutecznie leczonej w sposób hybrydowy, polegający na interwencji przezskórnej w celu tymczasowej stabilizacji chorej do czasu leczenia chirurgicznego.

Optymalizacja zabiegów przezskórnej i chirurgicznej rewaskularyzacji tętnic wieńcowych

1. Targoński R, Meyer-Szary J, Baścik B, Szurowska E, **Gąsecka A**, Jagielak D, Jaguszewski MJ. Optimal fluoroscopic viewing angles for stenting of the coronary aorto-ostial lesions. Cardiology Journal. 2021 Aug 2.
2. **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Bury A, Mierzejewska M, Pietrasik A. Challenging two-staged percutaneous coronary intervention in multivessel coronary artery disease with a high SYNTAX score: feasible, yet complicated. Archives of Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases. 2021; 6: e120.

3. Jasinska K, **Gąsecka A**, Pietrasik A, Kochman J. Challenging multivessel percutaneous coronary intervention supported with Impella 2.5 ventricular assist device. *Disaster and Emergency Medicine Journal*. 2021;6(2):90-3.
4. Maj D, Kopiec T, Wieteska M, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Rymuza B, Pietrasik A. Acute coronary syndrome due to extrinsic left main compression. *Polish Heart Journal*. 2021 Jun 22.
5. Urbanowicz TK, Michalak M, **Gąsecka A**, Olasińska-Wiśniewska A, Perek B, Rodzki M, Bociński M, Jemielity M. A Risk Score for Predicting Long-Term Mortality Following Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(14):3032.

Powyższy cykl prac dotyczy aktualnych wyzwań w zakresie przezskórnej i chirurgicznej rewaskularyzacji tętnic wieńcowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową. Prace są wynikiem współpracy z zespołami **kardiologów interwencyjnych oraz kardiochirurgów z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym oraz Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**.

W pierwszej z prac zaproponowaliśmy nową metodę optymalnego ustawienia fluoroskopii przy zabiegach przezskórnego leczenia zmian zlokalizowanych w ostium tętnic wieńcowych, w oparciu o trójwymiarową rekonstrukcję metodą tomografii komputerową.

Kolejne trzy prace to opisy przypadków dotyczące wyzwań w zakresie przezskórnej rewaskularyzacji, w tym (i) opis pacjenta z chorobą wieńcową i wysokim anatomicznym skomplikowaniem choroby wieńcowej w skali SYNTAX, (ii) opis pacjenta z wielonaczyniową chorobą wieńcową i niską frakcją wyrzutową lewej komory, poddanemu rewaskularyzacji z zastosowaniem pompy wspomagającej funkcję lewej komory (Impella® 2,5; Abiomed, Niemcy) oraz (iii) opis pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym w wyniku ucisku pnia lewej tętnicy wieńcowej przez poszerzony pień płucny.

W ostatniej pracy opracowaliśmy i przeprowadziliśmy walidację pierwszej uproszczonej skali, pozwalającej przewidzieć śmiertelność po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego bez użycia krążenia pozaustrojowego w 5-letniej obserwacji: **PREDICT-OPCAB**. W wieloczynnikowej analizie regresji wykazaliśmy, że niezależne predyktory niekorzystnego rokowania w tej grupie chorych to przewlekła obturacyjna choroba płuc, wywiad udaru mózgu, podwyższony wskaźnik neutrofilów do leukocytów (ang. *neutrophil-to-*

lymphocyte ratio, NLR) i obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory serca. Zaproponowaliśmy wykorzystanie opracowanej przez nas skali przy uzyskiwaniu świadomej zgody pacjenta na operację oraz podczas analizy ryzyka przy wypisie ze szpitala.

COVID-19

1. **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2021 Apr;35(2):215-29.
2. **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Filipiak K, Jaguszewski M. Impaired microcirculation function in COVID-19 and implications for potential therapies. *Cardiology Journal (d. Folia Cardiologica)*. 2020;27(5):485-488
3. **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Pruc M, Kukula K, Gilis-Malinowska N, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Post-COVID-19 heart syndrome. *Cardiology journal*. 2021;28(2):353-4.
4. Szarpak L, Pruc M, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Jaguszewski MJ, Michalski T, Peacock FW, Smereka J, Pytkowska K, Filipiak KJ. Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from meta-analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Jun 28.
5. Szarpak L, Borkowska M, Peacock FW, Rafique Z, **Gąsecka A**, Smereka J, Pytkowska K, Jachowicz M, Iskrzycki L, Gilis-Malinowska N, Jaguszewski MJ. Characteristics and outcomes of in-hospital cardiac arrest in COVID-19. A systematic review and meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2021 Apr 23.
6. Borkowska MJ, Jaguszewski MJ, Koda M, **Gąsecka A [autor korespondujący]**, Szarpak A, Gilis-Malinowska N, Safiejko K, Szarpak L, Filipiak KJ, Smereka J. Impact of coronavirus disease 2019 on out-of-hospital cardiac arrest survival rate: a systematic review with meta-analysis. *Journal of clinical medicine*. 2021 Jan;10(6):1209.

Powyższe 6 prac wybrano z cyklu 17 prac dotyczących patofizjologii, diagnostyki, stratyfikacji ryzyka i optymalizacji leczenia pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2, a także bezpieczeństwa personelu medycznego w dobie pandemii COVID-19. Prace są wynikiem współpracy z naukowcami z zarządu Young Thrombosis Researchers Group, Profesorem Łukaszem Szarpakiem i Profesorem Miłozsem J. Jaguszewskim – twórcami nowych rozwiązań

i patentów w zakresie walki z pandemią COVID-19, Profesorem Krzysztofem J. Filipiakiem i Docentem Tomaszem Dzieciatkowskim – autorami pierwszego polskiego podręcznika poświęconego koronawirusowi SARS-CoV-2 i chorobie COVID-19, a także naukowcami z Baylor College of Medicine w Stanach Zjednoczonych.

Pierwsza z publikacji to konsensus zarządu Young Thrombosis Researchers Group dotyczący diagnostyki i leczenia powikłań zakrzepowych w przebiegu COVID-19, którego byłam inicjatorką i pierwszą autorką. Zaproponowaliśmy w nim m.in. algorytm diagnostyczny zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z COVID-19 oraz podsumowaliśmy dotychczasowe wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowe w tej grupie chorych według różnych towarzystw międzynarodowych.

Kolejne prace dotyczą mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża najcięższych powikłań związanych z COVID-19, w tym zespołu ostrej niewydolności oddechowej i uszkodzenia mięśnia sercowego, a także w rozwoju zespołu post-COVID. Zwróciliśmy m.in. szczególną uwagę na uszkodzenie śródbłonna naczyniowego oraz dysfunkcję naczyń mikrokrążenia w rozwoju wyżej wymienionych powikłań i zaproponowaliśmy strategie terapeutyczne mogące potencjalnie przeciwdziałać ich rozwojowi.

Przeprowadziliśmy również dwa przeglądy systematyczne piśmiennictwa z metaanalizą, podsumowujące wpływ pandemii COVID-19 na skuteczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej u pacjentów z wewnątrz- oraz pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia. Wykazaliśmy, że wyniki leczenia pacjentów z wewnątrzszpitalnym zatrzymaniem krążenia są porównywalne do wyników sprzed okresu pandemii. Rokowanie pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia było natomiast gorsze, co wydaje się wynikać z niższej rytmów defibrylowalnych u pacjentów z COVID-19, ale nie z rzadszego podejmowania resuscytacji krążeniowo-oddechowej przez świadków zdarzenia.

Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

Kierowanie projektami badawczymi:

- 2020: Grant Młodego Badacza „Klubu 30” Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (50,000 PLN) na realizację **wieloośrodkowego badania klinicznego** pt. „Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe w predykcji zakrzepicy implantowanej

przezcewnikowo zastawki aortalnej”; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie

- 2020: Grant Specialised Research Fellowship „Klubu 30” Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (10,000€) na realizację **wieloośrodkowego badania klinicznego** „Platelet extracellular vesicles as biomarkers of developing coronary thrombosis”; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie
- 2019: Grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki (210 000 PLN) na realizację badania pt. „Wartość prognostyczna płytkopochodnych mikroRNA u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych nowymi antagonistami receptora P2Y12”; badanie we współpracy z Uniwersytetu w Wiedniu
- 2018: Grant Młodego Badacza WUM (49 987 PLN) na realizację badania klinicznego „Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe a stosowanie antagonistów receptora P2Y12 w ostrym zawale serca”; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie
- 2017: Grant AstraZeneca/MedImmune w formie leku do realizacji realizację badania klinicznego „Płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe a stosowanie antagonistów receptora P2Y12 w ostrym zawale serca”; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie

Udział w projektach badawczych:

- 2021: Grant Młodego Badacza WUM (19 998 PLN) na realizację badania klinicznego „Ocena funkcji płytek krwi u pacjentów po wewnątrznaczyniowym leczeniu tętniaków aorty brzusznej” – udział jako wykonawca
- 2020: Grant Agencji Badań Medycznych (13 180 818 PLN) na realizację wieloośrodkowego, niekomercyjnego badania klinicznego pt. „Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran and Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome and Non-valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ADONIS-PCI)” – udział jako Główny Badacz z ramienia WUM; badanie we współpracy ze Szpitalem Uniwersyteckim w Zurichu

- 2020: Grant Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (100,000 PLN), na realizację **wieloośrodkowego badania klinicznego** pt. „Ocena stężenia mikropęcherzyków z komórek śródbłonka i komórek mięśni gładkich naczyń u pacjentów z dysfunkcją naczyń mikrokrążenia wieńcowego”; badanie we współpracy z Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu w Amsterdamie – udział jako wykonawca
- 2018: Grant PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki (149 520 PLN) 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”

V. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ

a. DYDAKTYKA

Od początku zatrudnienia w I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM (11/2016) prowadzę zajęcia dydaktyczne z zakresu kardiologii i chorób wewnętrznych ze studentami kierunku lekarskiego (zarówno w języku polskim jak i angielskim), farmacji oraz dietetyki. Byłam również zaangażowana w organizację e-learningowego fakultetu dla studentów kierunku lekarskiego, pt. „Hipertensjologia interdyscyplinarnie”. Ponadto od 2020 roku prowadzę wykłady z chorób wewnętrznych i medycyny rodzinnej na kursie przygotowującym do Lekarskiego Egzaminu Końcowego, organizowanym przez firmę MedFellows.

Od 2020 roku jestem opiekunem naukowym Sekcji Biomarkerów Studenckiego Koła Naukowego przy I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM, zrzeszającej ponad 100 studentów zainteresowanych rozpoczęciem działalności naukowej oraz nauką metodologii badań naukowych. Prowadzone w ramach Sekcji projekty były wielokrotnie nagradzane na międzynarodowych konferencjach studenckich. Członkowie Sekcji opublikowali dotychczas pod moim kierownictwem naukowym 31 publikacji naukowych, z czego 27 w czasopiśmie z impact factor. Ponadto prowadziłam warsztaty dotyczące projektowania i interpretacji artykułów naukowych na spotkaniach innych studenckich kół naukowych, m.in. SKN Medycyny Stylu Życia WUM („Pięć kroków do zrozumienia badań naukowych”, 17 grudnia

2019) oraz SKN Żywienia Klinicznego WUM („From idea to scientific publication – meet the challenge”, 16 stycznia 2021).

Jestem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim lek. Michała Walczewskiego pt. „Odległa obserwacja wybranych grup pacjentów po przeszłokórnej implantacji zastawki aortalnej: dane z wieloośrodkowego rejestru TAVI: (Promotor: Dr hab. n. med. Janusz Kochman, Wydział Lekarski WUM). Jestem także opiekunem naukowym minigrantu studenckiego stud. Julii Smyk pt. „Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentek chorujących na endometriozę z wykorzystaniem urządzeń EndoPAT oraz AGE Reader”, realizowanym w I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM.

Od 2018 roku jestem członkiem zarządu (nucleolus) Young Thrombosis Researchers Group, działającej przy grupie roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego Working Group on Thrombosis. Celem grupy jest nawiązanie współpracy pomiędzy młodymi naukowcami pracującymi w europejskich ośrodkach zajmujących się problematyką układu krzepnięcia w kardiologii, w tym implementacją wyników badań przedklinicznych do praktyki klinicznej i organizacją wieloośrodkowych badań klinicznych.

Jestem także recenzentem w wielu czasopismach naukowych z IF, m.in.: Scientific Reports, Atherosclerosis, Platelets, British Medical Journal, American Journal of Cardiology, Thrombosis and Hemostasis, Cardiology Journal, Polish Heart Journal, Journal of Clinical Medicine, International Journal of Medical Sciences, Heart and Vessels, recenzowałam także rozdział dotyczący żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej w podręczniku “ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (CardioMed 3rd edition)”.

W ramach działalności popularyzującej naukę prowadzę program edukacyjny „Doctor Pol’s Next Guest” w telewizji internetowej TViP, w którym prowadzę rozmowy z ekspertami, poruszając bieżące zagadnienia medyczne i związane z wyzwaniem stylu życia medyków. Jestem także redaktorem portalu naukowego „Dosiecenia kardiologiczne” oraz wykładownicą portalu „Akademia Kardiologii Interwencyjnej”.

b. UDZIAŁ W KONFERENCJACH NAUKOWYCH

Poniżej przedstawiam listę wybranych, najważniejszych w moim przekonaniu wykładów, które wygłosiłam na konferencjach naukowych międzynarodowych i krajowych.

Wystąpienia na konferencjach międzynarodowych

1. Gordon Research Conference for Extracellular Vesicles, 21-26 sierpnia 2016, Sunday River, Newry, Maine United States; tytuł wykładu: "Role of P2Y1 and P2Y12 receptors in release of platelet-derived extracellular vesicles"
2. XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 8-13 lipca 2017, Berlin, Niemcy; tytuł wykładu: "P2Y1 and P2Y12 antagonists mediate the release and composition of platelet extracellular vesicles"
3. Netherlands Society for Extracellular Vesicles Conference, 9 listopada 2018; tytuł wykładu: "Fully automated flow cytometry software reveals that concentrations of extracellular vesicles change after acute myocardial infarction"
4. Frontiers in CardioVascular Biology, 20-22 kwietnia 2018, Wiedeń, Austria; tytuł wykładu: "Technical issues in extracellular vesicle research in CV system" **(wykład na zaproszenie)**
5. Cardiovascular, Renal & Metabolic Externally-Sponsored Research Summit, 7-8 luty 2019, Madryt, Hiszpania, tytuł wykładu: "Antiplatelet therapy effect on extracellular vesicles in acute myocardial infarction (AFFECT EV)" **(wykład na zaproszenie)**
6. International Society for Extracellular Vesicles Conference, 24-28 kwietnia 2019, Kyoto, Japonia; tytuły wykładów: "Platelet extracellular vesicles as first liquid biopsy biomarkers to diagnose acute ischemic stroke"; "Identification of extracellular vesicles as biomarkers for myocardial infarction by flow cytometry and automated data processing"
7. European Society of Cardiology Congress, 31 sierpnia - 4 września 2019 Paryż, Francja; tytuł wykładu: "Antiplatelet therapy effect on extracellular vesicles in acute myocardial infarction: AFFECT EV"
8. 52nd Annual Meeting of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohaematology, 18-20 września 2019, Mannheim, Niemcy; tytuł wykładu: "Bottlenecks in extracellular vesicles isolation and characterisation, and procoagulant tissue factor on EV" **(wykład na zaproszenie)**
9. International Society for Extracellular Vesicles Conference, 20 – 22 lipca 2020, Filadelfia, US (virtual event); tytuły wykładów: "Prostanoids impair platelet reactivity, thrombus formation and platelet extracellular vesicle release in patients with

pulmonary arterial hypertension”; “Release of extracellular vesicles from platelets requires platelet-platelet interaction”

10. EV Flow Cytometry Working Group Seminar Series, 7 czerwca 2020 (virtual event); tytuł wykładu: “Concentration of EVs in patients with myocardial infarction” **(wykład na zaproszenie)**
11. Warsaw Course on Cardiovascular Interventions, 23 czerwca 2021; tytuł wykładu: “Interventional approach to LVAD outflow graft obstruction” (wyróżnienie)
12. Dutch Revascularization and Electrophysiology Summit, 9-10 września 2021; tytuł wykładu: “LVAD outflow graft obstruction: at the crossroad of thrombus, biodebris and twist”

Wystąpienia na konferencjach krajowych:

1. XXI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, 13–15 października 2016; tytuł wykładu: “Role of P2Y1 and P2Y12 receptors in release of platelet-derived extracellular vesicles” **(wyróżnienie)**
2. XIX Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej, 2 czerwca 2017, Warszawa; tytuł wykładu: „Postępy w lipidologii” **(wykład na zaproszenie)**
3. VII Konferencja Postępy Terapii Przeciwwkrzepliwej i Przeciwpłytkowej, Warszawa, 23 listopada 2018, Warszawa; tytuł wykładu: „Mikrocząstki: nowy obiekt badań w kardiologii” **(wykład na zaproszenie)**
4. VII Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią, 8 marca 2019, Warszawa; tytuł wykładu: „Wybór sposobu rewaskularyzacji i farmakoterapii u chorego z ostrym zespołem wieńcowym” **(wykład na zaproszenie)**
5. XXI Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej, 31 maja 2019, Warszawa; tytuł wykładu: „Normotromboza - jak definiuję ? U kogo, kiedy i jakie leki przeciwpłytkowe i przeciwwkrzepliwe polecam ?” **(wykład na zaproszenie)**
6. VIII Konferencja Postępy Terapii Przeciwwkrzepliwej i Przeciwpłytkowej, Warszawa, 22-23 listopada 2019, Warszawa; tytuł wykładu: „Płytki i tajemnice ich pęcherzyków” **(wykład na zaproszenie)**

7. VIII Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią, 11 września 2020, Warszawa; tytuł wykładu: „Mój chory z niewydolnością serca i cukrzycą”; „U naszego chorego podejrzewamy COVID-19... I co dalej?” **(wykład na zaproszenie)**
8. IX Konferencja Postęp Terapii Przeciwwkrzepliwej i Przeciwpłytkowej, 20 listopada 2020, Warszawa; tytuł wykładu: „Płytki i ich mikropęcherzyki” **(wykład na zaproszenie)**
9. IX Konferencja Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 15 maja 2021 roku (wydarzenie online); tytuł wykładu: „Acute coronary syndrome caused by extrinsic compression of the left main coronary artery”
10. Warsaw Course on Cardiovascular Interventions, 23 czerwca 2021; tytuł wykładu: “Interventional approach to LVAD outflow graft obstruction” **(wyróżnienie)**
11. Post ESC 2021, 7 września 2021; tytuł wykładu: „HOT NEWS - Nowe badania akronimowe” **(wykład na zaproszenie)**

VI. ROZDZIAŁY W MONOGRAFIACH

Współtworzyłam następujące rozdziały w monografiach:

1. Rogula S, **Gąsecka A**, Szarpak L, Filipiak KJ. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w przebiegu COVID-19. W: Bezpieczeństwo personelu medycznego w dobie COVID-19 według zasad EBM. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2021: 147-160.
2. Smereka J, Szarpak Ł, **Gąsecka A**, Jaguszewski M, Koda M. Burza cytokinowa związana z COVID-19. W: Bezpieczeństwo personelu medycznego w dobie COVID-19 według zasad EBM. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2021: s. 125-134
3. **Gąsecka A**, Mamcarz A, Filipiak KJ. Kardiologiczne aspekty stosowania środków dopingujących. W: Doping w sporcie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2020: 329-333.
4. **Gąsecka A**, Filipiak KJ. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń SARS-CoV-2. W: Koronawirus SARS-CoV-2. Zagrożenie dla współczesnego świata. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2020: 47-51.
5. **Gąsecka A**, Nieuwland R, Siljander P. Platelet-Derived Extracellular Vesicles. W: Platelets, Fourth Edition. Elsevier, Londyn 2019: 401-416.
6. Filipiak KJ, **Gąsecka A**. Inhibitory konwertazy angiotensyny. W: Hipertensjookologia : nadciśnienie tętnicze w chorobie nowotworowej. Via Medica, Gdańsk, 2018: 187-194.

7. Filipiak KJ, **Gąsecka A**. Beta-adrenolityki wazodylatacyjne. W: Hipertensjookologia : nadciśnienie tętnicze w chorobie nowotworowej. Via Medica, Gdańsk, 2018: 209-215.
8. **Gąsecka A**, Łęgosz P, Filipiak KJ. Nielegalne substancje psychoaktywne i nielegalne substancje w sporcie a ryzyko chorób układu sercowo- naczyniowego. W: Nieklasyczne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. ITEM Publishing, Warszawa 2017: 67-77.
9. **Gąsecka A**, Filipiak KJ. Wpływ substancji zabronionych na układ krążenia. W: Kardiologia sportowa w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016: 561-567.
10. **Gąsecka A**. Kontrowersje wokół meldonium 2016 - lek przeciwdławicowy czy poprawiający wydolność fizyczną? W: Kardiologia sportowa w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016: 569-573.

VII. INNE

Nagrody i wyróżnienia

- 2015: Nagrody za najlepsze prezentacje na międzynarodowych konferencjach studenckiego ruchu naukowego
- 2015: Złoty Laur Absolwenta JM Rektora WUM dla najlepszego absolwenta
- 2017, 2018, 2019: Stypendium JM Rektora WUM dla najlepszych doktorantów
- 2017,2018: Zwiększenie stypendium z dotacji projakościowej MEiN w latach dla najlepszych doktorantów
- 2017: Stypendium Uniwersytetu w Amsterdamie na wyjazd na staż badawczy do Akademickiego Centrum Medycznego
- 2017: Laureatka Programu TopMinds (Mentor: Prof. Marek Postuła)
- 2018: Nagroda naukowa JM Rektora WUM trzeciego stopnia za publikację dotyczącą nowych metod diagnostycznych w indywidualizacji leczenia przeciwplateletowego wśród pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym)Tomania M, **Gąsecka A**, Filipiak KJ. Cell-derived Microvesicles in Cardiovascular Diseases and Antiplatelet Therapy Monitoring – A Lesson for Future Trials? Current Evidence, Recent Progresses and Perspectives of Clinical Application. Int J Cardiol. 2017; 226: 93-102.)

- 2019: Stypendium Fundacji Fundacji Rozwoju WUM na staż w Narodowym Instytucie Zdrowia w Waszyngtonie, Stany Zjednoczone (10 000 PLN)
- 2020: Laureatka konkursu Forbes Women (Lista stu dla najwybitniejszych kobiet w 2020 roku)
- 2020: Nagroda Ministra Zdrowia w zakresie działalności naukowej
- 2021: Stypendium Ministra Edukacji i Nauki dla wybitnych młodych naukowców
- 2021: Laureatka konkursu Supertalenty Medycyny „Pulsu Medycyny”

Członkostwo w międzynarodowych i krajowych zespołach i towarzystwach naukowych:

- European Society of Cardiology – od 2018 roku jako członek zarządu (nucleus) Young Thrombosis Researchers Group, działającej przy grupie roboczej Working Group on Thrombosis; aktualnie jestem jednym z kilku Polaków pełniących rolę członka zarządu sekcji młodzieżowej grupy roboczej w obrębie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego
- Polskie Towarzystwo Postępów Medycyny (PTPM) - Medycyna XXI – od 2021 jako sekretarz Zarządu Głównego PTPM
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – od 2020 roku członek Klubu “30” – Sekcji młodych polskich kardiologów, którzy osiągnęli znaczący dorobek naukowy przed 35 rokiem życia
- International Society for Extracellular Vesicles - członek
- International Society on Thrombosis and Haemostasis - członek

Stáže zagraniczne:

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- 2014: Szpital Uniwersytecki w Zurichu, Szwajcaria – staż kliniczny (3 miesiące)
- 2012-2013: Uniwersytet Medyczny w Wiedniu, Austria – studia w ramach programu wymiany Erasmus (12 miesięcy)
- 2018-2019: Akademickie Centrum Medyczne, Amsterdam, Holandia – staż naukowy w zakresie badania nowych biomarkerów w chorobach układu sercowo-naczyniowego (12 miesięcy)

Po uzyskaniu stopnia doktora

- 12/2020-05/2021: Uniwersyteckie Centrum Medyczne, Utrecht, Holandia – staż naukowo-kliniczny w zakresie kardiologii interwencyjnej (6 miesięcy)
- od 06/2021: Heart Centre OLVG, Amsterdam, Holandia – staż naukowo-kliniczny w zakresie diagnostyki obrazowej (6 miesięcy)

Współpracownicy międzynarodowi:

- Dr Rienk Nieuwland, Vesicle Observation Centre, and Laboratory of Experimental Clinical Chemistry, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Holandia
- Dr Adriaan Kraaijeveld, Department of Cardiology, Division Heart and Lungs, UMC Utrecht, Utrecht University, **Holandia**
- Prof. Françoise Dignat-George, INSERM, Faculty of Pharmacy, AixMarseille University, Marseille, **Francja**
- Dr Paul Harrison, Institute of Inflammation and Ageing, University of Birmingham, Birmingham, **Wielka Brytania**
- Prof. Pia Siljander, Faculty of Biological and Environmental Sciences, University of Helsinki, **Finlandia**
- Prof. Jolanta Siller-Matula, Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, **Austria**
- Dr Frank W. Peacock, Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, **Stany Zjednoczone**
- Dr Josip A. Borovac, Department of Pathophysiology, University of Split School of Medicine, Split, **Chorwacja**
- Dr Rui Azevedo Guerreiro, Cardiology Department, Hospital do Espírito Santo, Évora, **Portugalia**
- Dr Michela Giustozzi, Internal Vascular and Emergency Medicine and Stroke Unit, University of Perugia, Perugia, **Włochy**
- Dr William Parker, Cardiovascular Research Unit, University of Sheffield, Sheffield, **Wielka Brytania**
- Dr Daniel Caldeira, Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, **Portugalia**

- Dr Gemma Chiva-Blanch, Spanish Biomedical Research Network in Physiopathology of Obesity and Nutrition, Madrid, **Hiszpania**
- Dr Dario Bongiovanni, Technical University of Munich, School of Medicine, University hospital rechts der Isar, Munich, **Niemcy**
- Dr Hanne Ehrlinder, Department of Clinical Sciences, Division of Cardiovascular Medicine, Danderyd Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, **Szwecja**

Aleksandra Górska