

Autoreferat

dr n. med. Dominika Klimczak-Tomaniak

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Spis treści

- I. Imię i nazwisko
- II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne
- III. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych
- IV. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)
 - A. Wykaz prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego
 - B. Omówienie osiągnięcia naukowego
 - C. Szczegółowy opis publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe
- V. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.
 - A. Współpraca z instytucjami naukowymi
 - B. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej
 - C. Opis aktywności naukowej poza osiągnięciem o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy
- VI. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę
 - A. Działalność dydaktyczna
 - B. Działalność organizacyjna
 - C. Działalność popularyzująca naukę
- VII. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej
 - A. Staże zagraniczne
 - B. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach
 - C. Nagrody i wyróżnienia
 - D. Funkcja recenzenta w czasopismach z listy JCR

I. Imię i nazwisko: Dominika Klimczak-Tomaniak

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne

2013 **dyplom lekarza cum laude**

II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2014 **Lekarski Egzamin Końcowy (87,63%)**

Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź

2018 **stopień doktora nauk medycznych, rozprawa doktorska z wyróżnieniem**

medycyna, specjalność kardiologia

II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tytuł rozprawy: „MikroRNA i chemokina CXCL12 jako biomarkery powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

Promotor pomocniczy: dr n. med. Tomasz Pilecki

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Tomasz Guzik, prof. dr hab. n. med. Ewa Żukowska-Szzechowska

2021 **specjalista chorób wewnętrznych**

Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź

Kierownik specjalizacji: dr hab. n. med. Michał Ciszek

2022 rozpoczęcie **specjalizacji z kardiologii**

Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Zespół Oddziałów Chorób Wewnętrznych, Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Mazowiecki Szpital Bródnowski,

Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

III. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

01.10.2014 – 19.12.2018 **doktorant**

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,
Studium Doktoranckie, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Warszawa

- 17.11.2014 – 23.09.2021 **lekarz rezydent**
Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
(roczna przerwa związana z macierzyństwem)
- od 01.08.2018 **physician – researcher**
Department of Cardiology, Erasmus MC, University Medical
Center, Thoraxcenter, Rotterdam, Niderlandy
- 15.06.2019 – 30.09.2019 **researcher**
Department of Experimental Cardiology of the Heart & Lungs
Division, University Medical Center Utrecht, Niderlandy
- 01.10.2019 – 23.02.2022 **asystent badawczo-dydaktyczny**
Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób
Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- od 24.02.2022 **adiunkt badawczo-dydaktyczny**
Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób
Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

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.).

Cykl powiązanych tematycznie publikacji pod tytułem:

„Identyfikacja czynników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z uwzględnieniem chorych poddawanych transplantacji serca”

Cykl obejmuje łącznie 5 publikacji oryginalnych, w tym 4 prace opublikowane jako pierwszy autor.

Sumaryczny współczynnik Impact Factor osiągnięcia naukowego: **25,23**

Sumaryczna punktacja MEiN osiągnięcia naukowego: **460**

Wszystkie prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

A. Wykaz prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Publikacja 1.

Klimczak-Tomaniak D, van den Berg VJ, Strachinaru M, Akkerhuis KM, Baart S, Caliskan K, Manintveld OC, Umans V, Geleijnse M, Boersma E, van Dalen BM, Kardys I. **Longitudinal patterns of NT-proBNP, troponin T and CRP in relation to the dynamics of echocardiographic parameters in heart failure patient**, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):1005-1012. doi: 10.1093/ehjci/jez242,

IF 6,87; MEiN 140

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń analiz (rola wiodąca), analizie piśmiennictwa, postawieniu hipotez badawczych, zbieraniu i ujednolicaniu danych, przeprowadzeniu całości analiz statystycznych, interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu.

Publikacja 2.

Klimczak-Tomaniak D, Bouwens E, Schuurman AS, Akkerhuis KM, Constantinescu A, Brugts J, Westenbrink BD, van Ramshorst J, Germans T, Pączek L, Umans V, Boersma E, Kardys I. **Temporal patterns of innate macrophage and neutrophil-related biomarkers are associated with clinical outcome in chronic heart failure patients** *ESC Heart Fail*. 2020 Jun;7(3):1190-1200. doi: 10.1002/ehf2.12678,

IF 4,41; MEiN 40

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń analiz (rola wiodąca), analizie piśmiennictwa, postawieniu hipotez badawczych, zbieraniu i ujednolicaniu danych, przeprowadzeniu całości analiz statystycznych, interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu.

Publikacja 3.

Klimczak-Tomaniak D, de Bakker M, Bouwens E, Akkerhuis KM, Baart S, Rizopoulos D, Mouthaan H, van Ramshorst J, Germans T, Constantinescu A, Manintveld O, Umans V, Boersma E, Kardys I, **Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: a longitudinal, clinical investigation of 92 biomarkers (Bio-SHiFT Study)**, *Sci Rep* 2022 Feb 18;12(1):2795. doi: 10.1038/s41598-022-06698-3

IF 4,38; MEiN 140

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania/analiz (rola wiodąca), analizie piśmiennictwa, postawieniu hipotez badawczych, zbieraniu i ujednolicaniu danych, przeprowadzeniu całości analiz statystycznych, interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu.

Publikacja 4.

Klimczak-Tomaniak D, Roest S, Brugts J, Caliskan K, Kardys I, Zijlstra F, Constantinescu A, van Kampen J, Manintveld OC. The association between cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy in the era of antiviral valganciclovir prophylaxis, Transplantation. 2020 Jul;104(7):1508-1518. doi: 10.1097/TP.0000000000003015,

IF 4,94; MEiN 100

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania, analizie piśmiennictwa, zbieraniu i ujednolicaniu danych, postawieniu hipotez badawczych, przeprowadzeniu całości analiz statystycznych, interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu.

Publikacja 5.

Roest S, Hesselink DA, Klimczak-Tomaniak D, Kardys I, Caliskan K, Brugts JJ, Maat APWM, Cizek M, Constantinescu AA, Manintveld OC, Incidence of End-Stage Renal Disease after Heart Transplantation and Effect of its Treatment on Survival, ESC Heart Fail. 2020 Apr;7(2):533-541. doi: 10.1002/ehf2.12585,

IF 4,41; MEiN 40

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania, przeprowadzeniu analizy statystycznej dotyczącej zdarzeń konkurujących (ang. competing risk), interpretacji wyników, przygotowaniu tabel, rewizji manuskryptu.

B. Omówienie osiągnięcia naukowego

Wprowadzenie

Niewydolność serca, definiowana jako zespół objawów podmiotowych takich jak np. duszność i zmęczenie, którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi w badaniu osłuchowym czy obrzęki obwodowe) dotyczy wg szacunków Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 1-2% osób dorosłych (1). Chorobowość wzrasta wraz z wiekiem i wynosi ponad 10% w grupie pacjentów po 70 roku życia (2). Z powodu starzenia się społeczeństw i rosnącej częstości występowania chorób towarzyszących, spodziewany jest wzrost liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca o nawet 50% w ciągu najbliższych 25 lat (3). Mimo postępującej poprawy przeżycia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (ang. chronic heart failure, CHF), obserwowanej na przestrzeni ostatnich dekad, konieczność hospitalizacji z powodu dekomensacji CHF znacznie pogarsza rokowanie pacjenta (4). Wynika stąd potrzeba lepszego poznania czynników rokowniczych i udoskonalenia narzędzi prognostycznych, aby skutecznie zidentyfikować pacjentów zagrożonych zaostrzeniem niewydolności serca wymagającym hospitalizacji i poprawić ich rokowanie poprzez interwencje zapobiegające dekomensacji.

Cel główny osiągnięcia naukowego

Głównym celem cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe jest udoskonalenie predykcji niekorzystnych zdarzeń klinicznych w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w oparciu o powtarzane pomiary biomarkerów i zaawansowane metody analizy statystycznej danych wzdluznych oraz identyfikacja czynników wpływających na przeżycie u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Skrócony opis osiągnięcia naukowego

Publikacje 1-5 powstały w ramach mojej współpracy z Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam oraz Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar w Niderlandach. Jako badacz brałam udział w prospektywnym badaniu klinicznym (Publikacje 1-3), w ramach którego wykonano seryjne pomiary biomarkerów w odstępach 3-miesięcznych i parametrów echokardiograficznych w odstępach 6-miesięcznych, co dało możliwość oceny dynamiki zmian stężeń biomarkerów oraz korelacji pomiędzy biomarkerami i parametrami

echokardiograficznymi w czasie (badanie Bio-SHiFT, numer identyfikacyjny ClinicalTrials.gov: NCT01851538). Zakładany czas obserwacji wynosił 30 miesięcy lub do momentu wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (ang. primary endpoint, PE) składającego się ze zgonu z przyczyn sercowych, zaostrenia niewydolności serca, implantacji urządzenia wspomagającego pracę lewej komory serca (ang. left ventricular assist devices, LVAD) i przeszczepienia serca (ang. heart transplantation, HTx). Publikacje 4 i 5 są efektem retrospektywnej analizy 2 grup pacjentów poddanych przeszczepieniu serca w Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam (pomiędzy 1984 i 2018 r.). Dotyczą one dwóch istotnych powikłań transplantacji serca - waskulopatii serca przeszczepionego i schyłkowej niewydolności nerek.

Cele publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe:

- analiza związku pomiędzy seryjnymi pomiarami biomarkerów o udokumentowanej roli prognostycznej: N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), wysokoczułej troponiny T (hs-TnT) i białka C-reaktywnego (CRP) i seryjnymi pomiarami parametrów echokardiograficznych
- identyfikacja nowych biomarkerów prognostycznych w CHF i ocena ewolucji ich stężeń w czasie
- udoskonalenie modeli predykcyjnych w oparciu o panel proteomiczny 92 białek, przy zastosowaniu metod penalizacji i wieloczynnikowego modelu łącznego (ang. multivariable joint model, mvJM)
- ocena związku pomiędzy infekcją wirusem cytomegalii (CMV), a występowaniem waskulopatii serca przeszczepionego w kohorcie pacjentów leczonych wg aktualnych schematów immunosupresji i profilaktyki anty-CMV
- ocena występowania schyłkowej niewydolności nerek (SNN) w obserwacji długoterminowej pacjentów po przeszczepieniu serca, identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia SNN oraz ocena wpływu wystąpienia SNN i metod jej leczenia na przeżycie pacjentów

C. Szczegółowy opis publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

Publikacja 1.

Longitudinal patterns of NT-proBNP, troponin T and CRP in relation to the dynamics of echocardiographic parameters in heart failure patient, Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Sep 1;21(9):1005-1012.

Celem badania było zweryfikowanie związku pomiędzy ewolucją w czasie stężeń biomarkerów o udokumentowanej wartości prognostycznej w CHF ze zmianami struktury i funkcji mięśnia sercowego, aby uzyskać wgląd w zależności leżące u podstaw związku pomiędzy tymi biomarkerami a rokowaniem pacjentów.

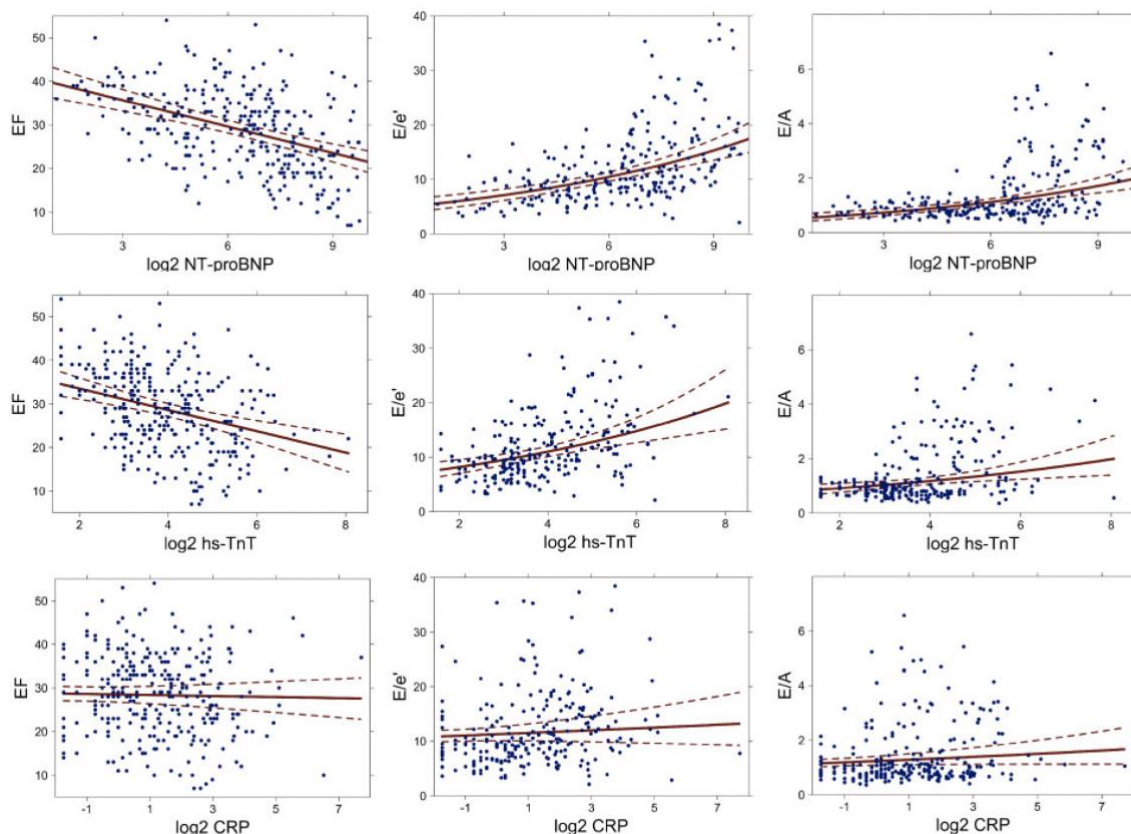
Dotychczasowe badania obejmowały w większości ocenę korelacji pomiędzy pojedynczymi (bądź dwukrotnymi) pomiarami biomarkerów i parametrów echokardiograficznych (5-8). Nieliczne badania, które uwzględniały wielokrotną ocenę stężenia biomarkerów, opierały się na prostych założeniach matematycznych (takich jak wzrost ponad wartość referencyjną lub bezwzględna zmiana wartości biomarkerów i parametrów echokardiograficznych) (9, 10).

W ramach badania Bio-SHiFT obejmującego seryjny pomiar biomarkerów i parametrów echokardiograficznych, dokonałam po raz pierwszy oceny związku pomiędzy czasową ewolucją stężenia rutynowo stosowanych biomarkerów NT-proBNP, CRP, hs-TnT, a czasową ewolucją synchronicznie ocenianych wartości parametrów echokardiograficznych przy zastosowaniu liniowego modelu efektów mieszanych (ang. linear mixed effects model, LME) u 117 pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), w okresie obserwacji o medianie 2,2 (przedział międzykwartylowy, interquartile range [IQR] 1,5–2,6 lat)(11).

Na podstawie modelu obejmującego wszystkie trzy biomarkery zaobserwowano, że podwojenie NT-proBNP jest związane ze spadkiem frakcji wyrzutowej (ang. ejection fraction, EF) o 1,83 (95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI] - 2,63; -1,03)%, $p < 0,0001$; względnym wzrostem E/e' o 12% (6%; 18%), $p < 0,0001$, względnym wzrostem E/A o 16% (9%; 23%), $p < 0,0001$, zmniejszeniem skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego (ang. tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) o 0,66 (-1,27; -0,55) mm, $p = 0,03$, wzrostem maksymalnego gradientu przez zastawkę trójdzielną (ang. transtricuspid pressure

gradient, TRPG) o 2,74 (1,43; 4,05) mmHg, $p=0,001$ i wzrostem wymiarów lewego przedsionka i lewej komory, $p<0,05$ (Rycina 1).

Rycina 1. Zależność pomiędzy powtarzanimi pomiarami stężeń biomarkerów i powtarzanimi pomiarami parametrów echokardiograficznych. Linie ciągłe reprezentują szacunek średniej wartości parametru echokardiograficznego względem zakresu wartości biomarkerów, na podstawie liniowego modelu efektów mieszanych, linie kreskowane reprezentują 95% przedziały ufności. A, prędkość fali przedsionkowej, E – prędkość wczesnego napełniania, e' - wczesna rozkurczowa prędkość ruchu pierścienia mitralnego, EF - frakcja wyrzutowa lewej komory. Klimczak-Tomaniak D. et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):1005-1012.



Wnioski:

Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują na rolę NT-proBNP jako niezależnego markera zastoju hemodynamicznego, nie dającego jeszcze objawów klinicznych, a prowadzącego do objawowego zaostrzenia choroby. Stanowią zatem podstawę dla dalszych badań prospektywnych nad rolą tego biomarkera w podejmowaniu decyzji terapeutycznych (12-15). Seryjna ocena biomarkerów może pozwolić wychwycić zmiany w parametrach echokardiograficznych zanim pojawią się klinicznie jawne cechy niewydolności krążenia. Może w konsekwencji pozwolić na wcześniejszą intensyfikację terapii (np. dawki diuretyku) zanim dojdzie do zagrażającego życiu zaostrzenia PNS.

Publikacja 2.

Temporal patterns of innate macrophage and neutrophil-related biomarkers are associated with clinical outcome in chronic heart failure patients ESC Heart Fail. 2020 Jun;7(3):1190-1200.

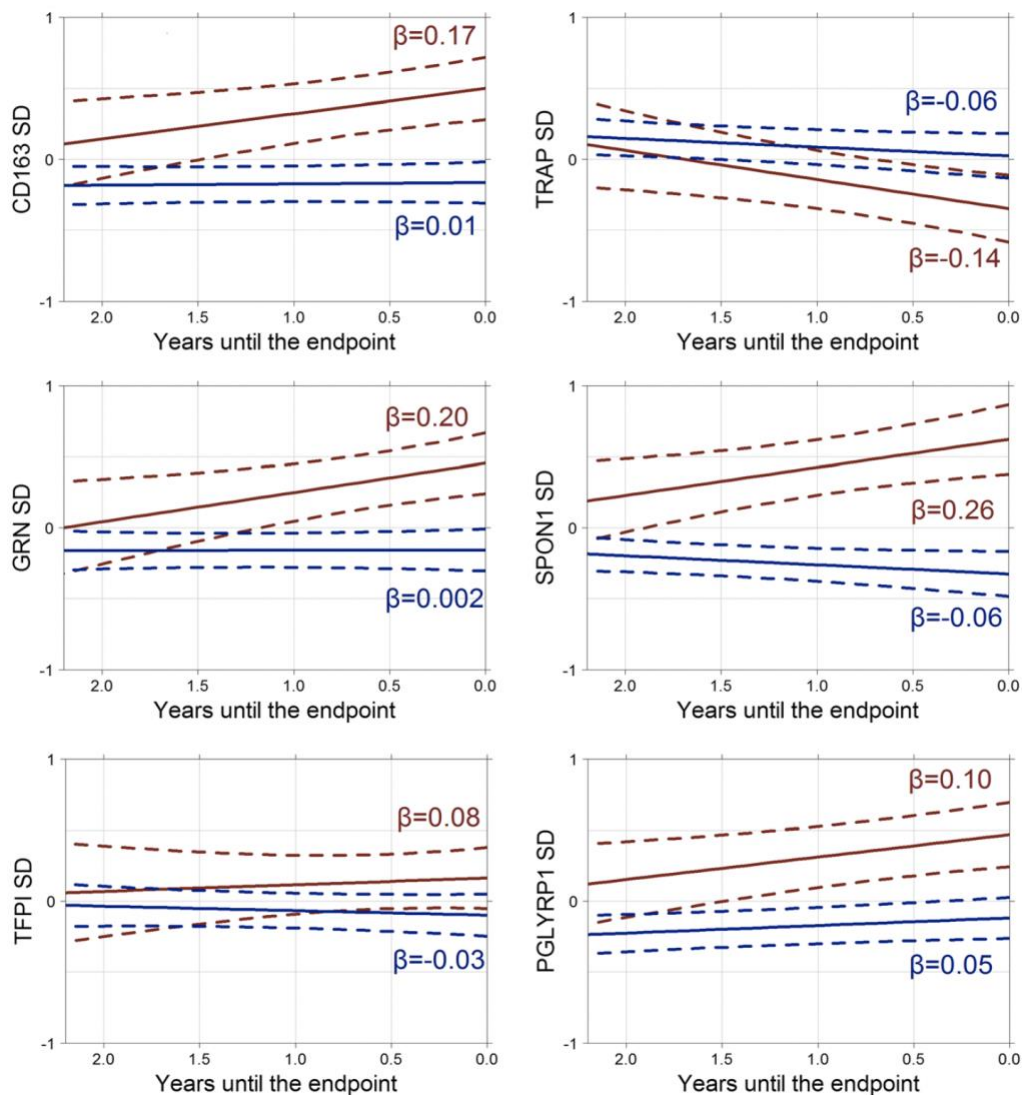
W publikacji nr 2 podjęłam tematykę roli odpowiedzi nieswoistej układu immunologicznego w CHF (16). Do tej pory dysponowaliśmy ograniczonymi danymi dotyczącymi związku pomiędzy biomarkerami związanymi z funkcją neutrofilów i makrofagów a rokowaniem pacjentów z CHF i za wyjątkiem CRP, nie było dostępnych żadnych danych dotyczących ewolucji ich stężeń w czasie.

Analizą objęto 263 pacjentów z CHF, u których pobrano łącznie 1984 próbek w okresie obserwacji o medianie 2,2 lat. Spośród nich do oznaczeń laboratoryjnych wybrano 567 próbek (wszystkie próbki w momencie włączenia do badania w całej grupie badanej oraz 2 ostatnie przed wystąpieniem punktu końcowego [w grupie pacjentów, u których wystąpił PE] lub ostatnią próbkę [w grupie pacjentów, u których PE nie wystąpił]). Oznaczenia 92 biomarkerów dokonano przy użyciu Cardiovascular Panel III (Link Proteomics AB, Uppsala, Szwecja). W analizie statystycznej posłużyłam się modelem łącznym (ang. joint model, JM), który łączy w sobie analizę przeżycia (ryzyka względnego) oraz analizę danych wzdłużnych (LME) (17). Ocenie poddałam 6 białek: scavenger receptor cysteine-rich type 1 protein M130 (CD163), tartrate-resistant acid phosphatase type 5 (TRAP), granuliny (GRN), spondin-1 (SPON1), peptidoglycan recognition protein 1 (PGLYRP1), tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 70 (27%) pacjentów. Stosując wspomnianą powyżej analizę typu JM, wykazałam, że ewolucja stężenia w surowicy białek związanych z funkcją makrofagów i neutrofilów: CD163, TRAP, GRN, SPON1 i PGLYRP1 ma wartość predykcyjną dla wystąpienia zgonu lub zaostrzenia CHF niezależną od tradycyjnych czynników ryzyka i stosowanego leczenia: współczynnik ryzyka względnego [hazard ratio, HR (95% confidence interval, 95%CI)] dla zmiany o 1 odchylenie standardowe wartości biomarkera w JM skorygowanym o zmienne kliniczne: CD163 [2,07 (1,47; 2,98), $p < 0,001$], TRAP [0,62 (0,43; 0,90), $p = 0,009$], GRN [2,46 (1,64; 3,84), $p < 0,001$], SPON1 [3,94 (2,50; 6,50), $p < 0,001$] i PGLYRP1 [1,62 (1,14; 2,31), $p = 0,006$], Rycina 2. Wartość prognostyczną wymienionych białek zaobserwowano również w podgrupie 250 pacjentów z HFrEF. Badane biomarkery,

za wyjątkiem CD163, korelowały ze stężeniem NT-proBNP w surowicy, a w przypadku CD163 i SPON-1 zaobserwowano związek z klasą NYHA.

Rycina 2. Średnia ewolucja biomarkerów w czasie. Legenda: oś X - czas pozostały do pierwszorzędnego punktu końcowego (dla pacjentów, u których wystąpiło niekorzystne zdarzenie kliniczne) lub czas pozostały do ostatniego pobrania krwi (dla pacjentów którzy nie doświadczyli niekorzystnych zdarzeń). „Czas zero” jest definiowany jako wystąpienie punktu końcowego i jest przedstawiony po prawej stronie osi X tak, że średnia trajektoria biomarkera może być przedstawiona w miarę zbliżania się punktu końcowego. Oś Y - poziom biomarkera przedstawiony jako standaryzowany wynik normalizowanej ekspresji białka. Ciągła czerwona linia - średni poziom biomarkera u pacjentów, którzy doświadczyli pierwszorzędnego punktu końcowego. Ciągła niebieska linia - średni poziom biomarkera u pacjentów, u których nie wystąpił punkt końcowy. Wartości Beta, dla pacjentów, u których wystąpił (kolor czerwony) bądź nie wystąpił (kolor niebieski) punkt końcowy wyznaczone w oparciu o liniowy model efektów mieszanych. Linie przerywane - 95% przedziały ufności. CD163, scavenger receptor cysteine-rich type 1 protein M130; GRN, granulins; PGLYRP1, peptidoglycan recognition protein 1 (TAG7); SPON1, spondin-1; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; TRAP, Tartrate-resistant acid phosphatase type 5. Klimczak-Tomaniak D. et- al. *ESC Heart Fail.* 2020 Jun;7(3):1190-1200

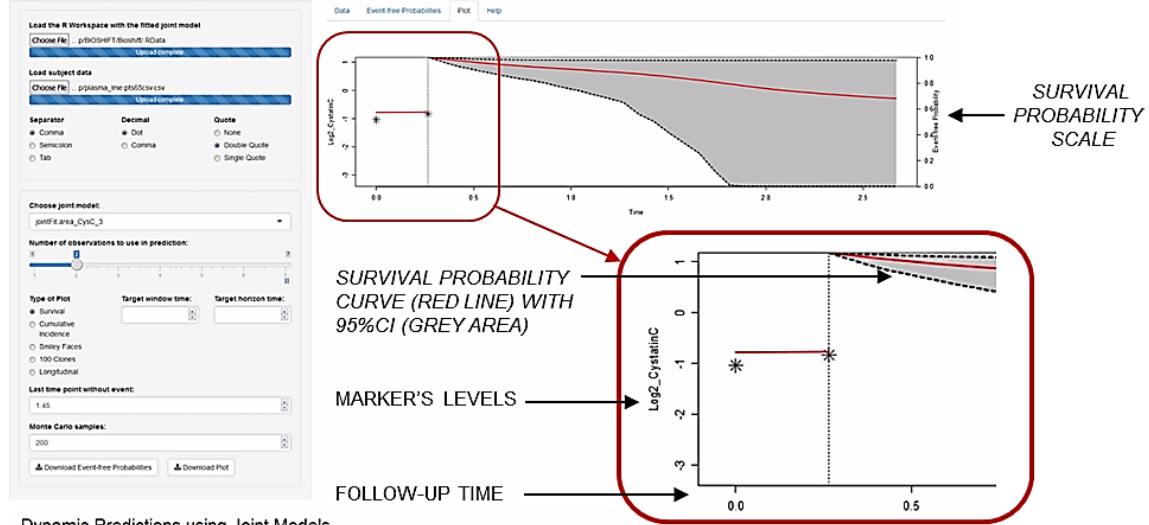


Wnioski:

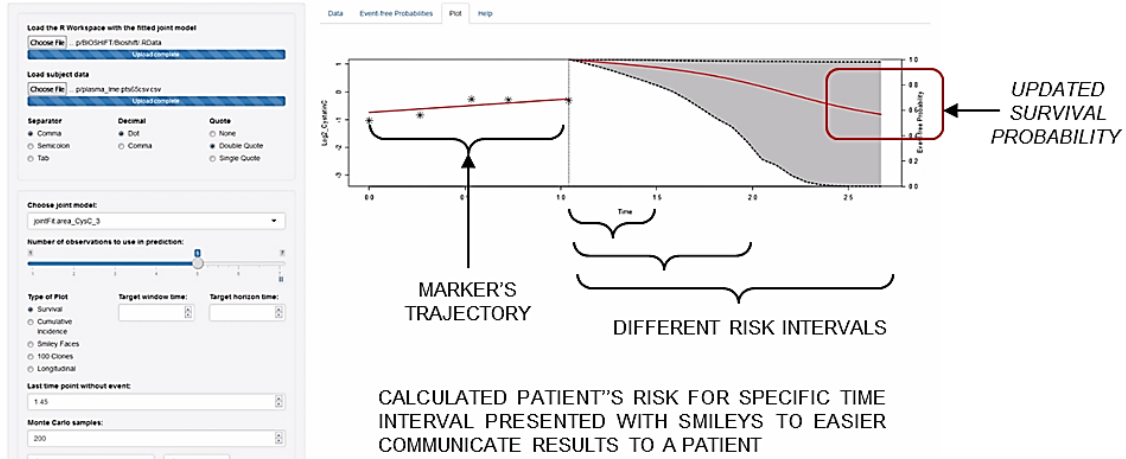
Wyniki badania wykazały, że ewolucja stężenia w surowicy białek związanych z funkcją makrofagów i neutrofilów: CD163, TRAP, GRN, SPON1 i PGLYRP1 ma wartość predykcyjną dla wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych u pacjentów z CHF. Zastosowana metoda (joint modeling) jest pierwszym krokiem do spersonalizowanej opieki nad pacjentem, ponieważ pozwala na wykreślenie ewolucji biomarkerów u pojedynczego pacjenta, a następnie indywidualną prognozę przeżycia (Rycina 3). Badane biomarkery, oceniane wielokrotnie, mogą stanowić udoskonalenie oceny ryzyka u tych pacjentów, a nawet stanowić podstawę do optymalizacji leczenia poprzez modyfikację farmakoterapii lub wcześniejsze kierowanie na procedury inwazyjne np. naprawę zastawki.

Rycina 3. Interfejs aplikacji stosującej joint modeling w ocenie indywidualnego ryzyka pacjenta oraz przykład przedstawienia wyników oceny pacjentowi. Brankovic M et al. *Kidney Int.* 2018 Apr;93(4):952-960

Dynamic Predictions using Joint Models

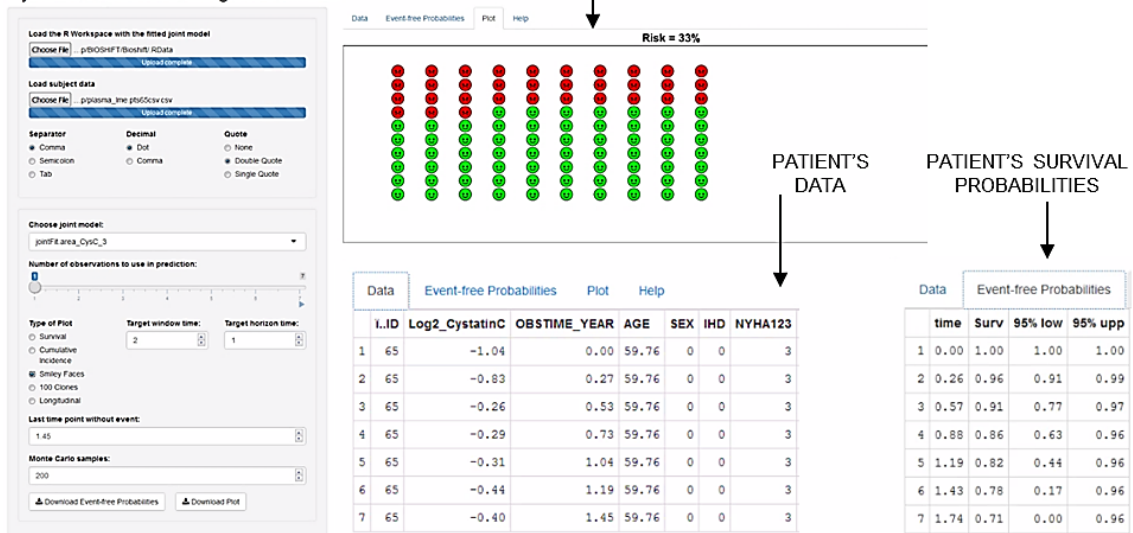


Dynamic Predictions using Joint Models



CALCULATED PATIENT'S RISK FOR SPECIFIC TIME INTERVAL PRESENTED WITH SMILEYS TO EASIER COMMUNICATE RESULTS TO A PATIENT

Dynamic Predictions using Joint Models



Publikacja 3.

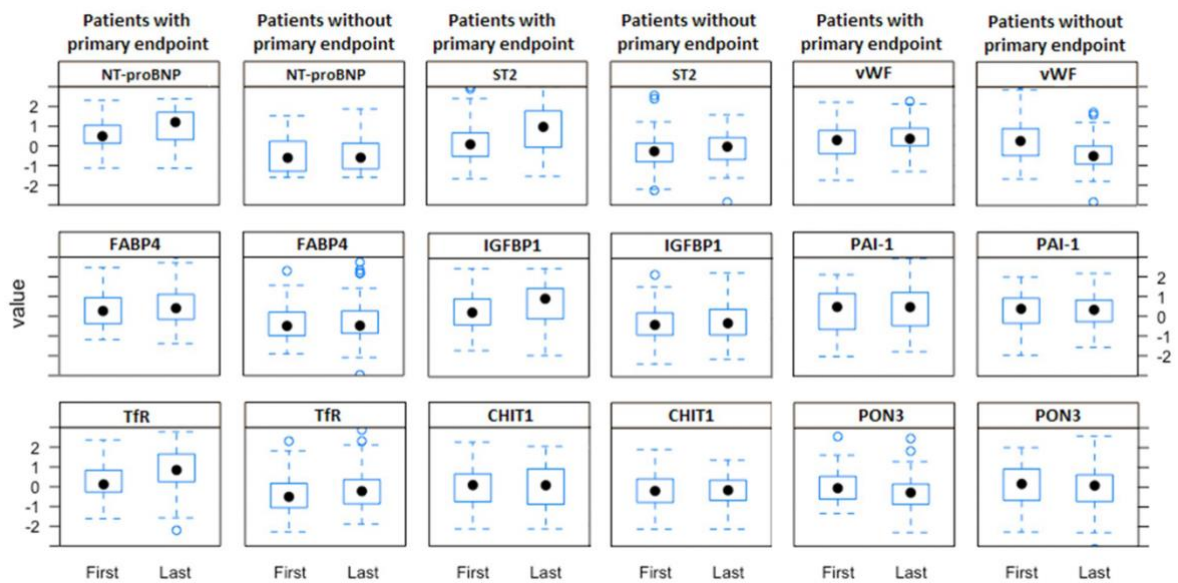
Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: a longitudinal, clinical investigation of 92 biomarkers (Bio-SHiFT Study), Sci Rep 2022 Feb 18;12(1):2795

Celem badania było wyodrębnienie niewielkiego zestawu biomarkerów, spośród 92 seryjnie oznaczanych białek, o optymalnej wartości prognostycznej dla niekorzystnych zdarzeń klinicznych związanych z pogorszeniem HF, który mógłby być zastosowany w praktyce klinicznej.

Analizę objęto 537 próbek pobranych w grupie 250 pacjentów z HFrEF w okresie obserwacji 2,2 lat. Aby wybrać optymalny zestaw predyktorów pierwszorzędowego punktu końcowego, zastosowano penalizację metodą Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) (18). Związek pomiędzy powtarzanimi pomiarami wyselekcjonowanych biomarkerów oceniono przy zastosowaniu wieloczynnikowego modelu łącznego (ang. multivariable joint model, mvJM) ze stratyfikowaną 5-krotną walidacją krzyżową pola pod krzywą (ang. area under the curve, AUC) (17, 19).

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 66 (27%) pacjentów. Optymalny zestaw biomarkerów wyselekcjonowany przy użyciu LASSO obejmował 9 białek: N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), białko suppressor of tumorigenicity 2 (ST2), czynnik von Willebranda (vWF), białko wiążące kwasy tłuszczowe 4 (FABP4), białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGFBP-1), inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), paraoksonazę 3 (PON-3), receptor dla transferyny 1 (TfR), i chitotriozydazę 1 (CHIT1), a oparty na nich mvJM charakteryzowało cvAUC równe 0,88, co oznacza lepszą zdolność dyskryminacyjną niż modele oparte o standardowe biomarkery (NT-proBNP, wysokoczułą troponinę T [hs-TnT], wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] skorygowane o zmienne kliniczne) – cvAUC 0,82 i porównywalną z wybranym na podstawie piśmiennictwa zestawem biomarkerów o udowodnionych właściwościach predykcyjnych (NT-proBNP, hs-TnT, hs-CRP, różnicujący czynnik wzrostu [GDF-15], ST2, PAI-1, galektynę 3) – cvAUC 0.88. Rycina 4 przedstawia pomiary wyselekcjonowanych 9 biomarkerów.

Rycina 4. Wykresy ramka-wąsy przedstawiające pierwszy i ostatni dostępny pomiar biomarkerów w modelu skonstruowanym na podstawie metody Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) u 250 pacjentów u których wystąpił punkt końcowy i tych u których nie wystąpił. Oś Y - poziom biomarkera przedstawiony jako standaryzowany wynik normalizowanej ekspresji białka. CHIT1, chitotriosidase-1; FABP4, fatty acid-binding protein 4; IGFBP-1, insulin-like growth factor-binding protein 1; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; PON3, paraoxonase 3; ST2, protein suppressor of tumorigenicity 2; TfR, transferrin receptor protein 1; vWF, von Willebrand factor. Klimczak-Tomaniak et al. *Sci Rep* 2022 Feb 18;12(1):2795



Wnioski:

Podsumowując, 9 spośród seryjnie mierzonych biomarkerów tworzy model wieloczynnikowy dla predykcji niekorzystnych zdarzeń związanych z CHF, o wysokiej wartości dyskryminacyjnej. Białka te odzwierciedlają siły oddziałujące na ścianę lewej komory, remodeling mięśnia sercowego, dysfunkcję śródbłonna, niedobór żelaza, homeostazę i fibrylizację oraz aktywację immunologicznej odpowiedzi nieswoistej. Panel zawierający te białka, może posłużyć do dynamicznej, spersonalizowanej predykcji ryzyka u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Przeszczepienie serca jako metoda leczenia zaawansowanej niewydolności serca

Część pacjentów z CHF wchodzi w fazę zaawansowanej niewydolności serca (ang. advanced heart failure), która charakteryzuje się występowaniem objawów mimo maksymalnej terapii. Stanowią oni 1-10% pacjentów z HF i częstość jej występowania rośnie wskutek coraz skuteczniejszego leczenia i lepszego rokowania pacjentów z HF, jednak śmiertelność roczna w zaawansowanej HF wynosi 25-75% (1).

Zaawansowaną niewydolność serca można leczyć przy zastosowaniu mechanicznego wspomagania krążenia (ang. mechanical circulatory support, MCS) lub przeszczepienia serca (ang. heart transplantation, HTx). Przeszczepienie serca pozostaje metodą z wyboru u pacjentów bez przeciwwskazań. Chociaż roczne przeżycie po przeszczepieniu kształtuje się na poziomie 90%, a mediana przeżycia wynosi 12,5 lat, jest to jednak procedura obciążona powikłaniami, m.in. infekcjami, odrzucaniem przeszczepu, waskulopatią serca przeszczepionego, późną dysfunkcją graftu, nowotworami i pogorszeniem funkcji nerek (20-22). Dwa spośród nich – waskulopatia serca przeszczepionego i niewydolność nerek – stanowiły przedmiot kolejnych dwóch publikacji ujętych w cyklu.

Publikacja 4.

The association between cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy in the era of antiviral valganciclovir prophylaxis, Transplantation. 2020 Jul;104(7):1508-1518

Waskulopatia serca przeszczepionego (ang. cardiac allograft vasculopathy, CAV), stanowi szczególną formę miażdżycy naczyń wieńcowych graftu, charakteryzującą się progresją hiperplazji śródbłonka, często postępującą w sposób niemy klinicznie z powodu denerwacji allograftu (23, 24). CAV jest czynnikiem ryzyka głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major cardiovascular events, MACE) w tej populacji, przyczyniającym się do ograniczenia długoterminowego przeżycia pacjentów po HTx (25). Etiologia CAV jest wieloczynnikowa. Dostępne dane wskazują na współdziałanie mechanizmów immunologicznych i metabolicznych, w tym odrzucania komórkowego i zależnego od przeciwciał, hiperlipidemii, insulinooporności i dysfunkcji śródbłonka (26). Niektórzy badacze wskazują na rolę wirusa cytomegalii, nawet w przypadku jego subklinicznej replikacji, która może wiązać się z upośledzeniem funkcji śródbłonka i odpowiedniego remodelingu naczyniowego. Jednak do tej pory badania kliniczne nad związkiem CMV i CAV przyniosły sprzeczne rezultaty (27-29).

Ponadto w ostatnich latach obserwowano zmianę charakterystyki dawców i biorców przeszczepów: znaczny udział dawców po 50 roku życia (33%) oraz po udarze, o większym ładunku miażdżycowym, oraz biorców po 60 roku życia. Modyfikacji uległy także standardy postępowania - wczesne wprowadzenie terapii statynami, silniejsza immunosupresja MMF oraz profilaktyka anty-CMV z zastosowaniem walgancyklowiru (30). Dotychczasowe badania nad tym zagadnieniem u dorosłych biorców przeszczepów serca obejmowały tylko pacjentów przed 2002 rokiem, stąd nie jest znany wpływ powyższych zmian na częstość występowania i predyktory CAV.

W ramach retrospektywnego badania oceniłam populację 260 kolejnych pacjentów poddawanych HTx w Erasmus MC, University Medical Center w Rotterdamie w latach 2000-2018. Celem badania była ocena związku pomiędzy infekcją wirusem cytomegalii (CMV) a występowaniem waskulopatii serca przeszczepionego w kohorcie pacjentów leczonych wg aktualnych schematów immunosupresji i profilaktyki anty-CMV.

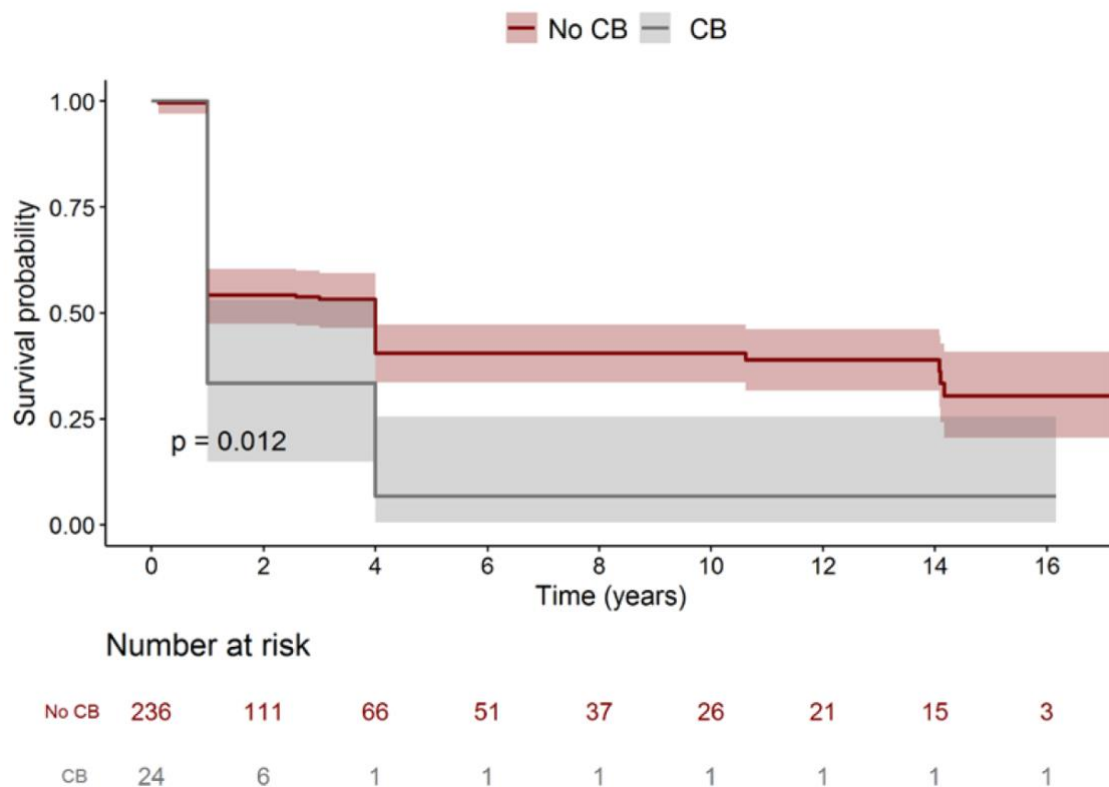
Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący CAV w stadium 1 lub wyższym wg ISHLT 2010, angioplastyka naczyń wieńcowych w trybie planowym, ostry zespół wieńcowy i zgon z powodu CAV (31). Zgon z innych przyczyn był traktowany w analizie jako zdarzenie konkurujące (ang. competing risk).

Analizę przeprowadziłam na grupie 260 pacjentów po HTx (okres obserwacji 7,88 [4,21–12,04] lat), spośród których 64 (25%) zmarło. Przyczynę 20% zgonów stanowiła CAV. Zaobserwowałam, że u 15 (26%) spośród 57 pacjentów z niezgodnością w zakresie CMV (D+/R-) u których stosowano profilaktykę anty-CMV z zastosowaniem walgancyklowiru, doszło do przełamania profilaktyki i wystąpienia infekcji. Ryzyko wystąpienia CAV jest u tych pacjentów istotnie wyższe (współczynnik ryzyka względnego, ang. cause-specific hazard ratio, CSHR 1,94 [1,11-3,40], $p=0,02$). Krzywe przeżycia wolnego od CAV dla grup pacjentów w zależności od wystąpienia infekcji przełamującej profilaktykę są przedstawione na Rycinie 5. Do pozostałych predyktorów CAV zidentyfikowanych na podstawie analizy wieloczynnikowej należą: liczba epizodów ostrego odrzucania (CSHR 1.15 [1.01-1.30], $P = 0.03$) i nadciśnienie tętnicze (CSHR (1.75 [1.21-2.53], $P = 0.003$), natomiast stosowanie MMF było związane z mniejszym ryzykiem CAV (CSHR 0.68 [0.48-0.98], $P = 0.04$).

Wnioski:

Jest to pierwsza analiza długoterminowa, która uwzględnia schemat profilaktyki walgancyklowirem oraz aktualną, silniejszą niż do tej pory immunosupresję mykofenolanem mofetylu wśród pacjentów po przeszczepieniu serca. U pacjentów leczonych aktualnymi schematami farmakoterapii, ryzyko wystąpienia CAV jest istotnie wyższe u tych pacjentów, u których doszło do przełamania profilaktyki anty-CMV. Wyniki pracy wskazują na występowanie grupy pacjentów, u których profilaktyka jest nieskuteczna i wskazują na istotność utrzymania równowagi pomiędzy nadmierną i zbyt łagodną immunosupresją, jak również na potrzebę prowadzenia dalszych badań w celu zidentyfikowania odpowiednich narzędzi w monitorowaniu poziomu immunosupresji. Dalsze prospektywne badania są konieczne, aby zidentyfikować czynniki podwyższonego ryzyka CMV oraz ocenić skuteczność stosowania dodatkowej, silniejszej profilaktyki (np. terapii skojarzonej walgancyklowirem i immunoglobuliną anty-CMV) u wybranej grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku infekcji.

Rycina 5. Krzywe przeżycia wolnego od CAV w zależności od występowania infekcji CMV przełamującej profilaktykę. CB - ang. CMV breakthrough infection. Klimczak-Tomaniak D et al. *Transplantation*. 2020 Jul;104(7):1508-1518



Publikacja 5.

Incidence of End-Stage Renal Disease after Heart Transplantation and Effect of its Treatment on Survival, ESC Heart Fail. 2020 Apr;7(2):533-541.

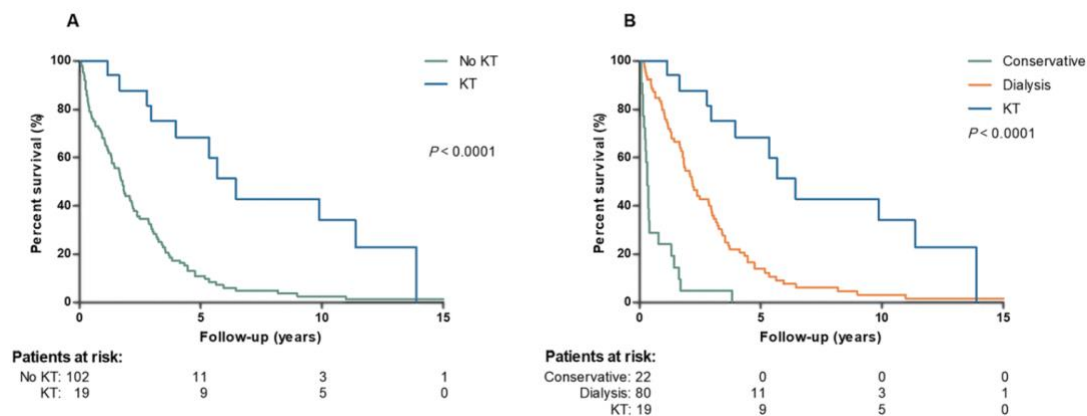
Przewlekła choroba nerek jest częsta u pacjentów po HTx. Jednak żadna z dotychczasowych publikacji poddających analizie występowanie schyłkowej niewydolności nerek (SNN) po HTx nie dostarczyła pełnego opisu tej grupy pacjentów ze względu na odmienność przyjętych definicji od aktualnej definicji SNN wg KDIGO (32). Podsumowanie dotychczasowej literatury wraz z przyjętymi definicjami SNN przedstawia Tabela S1 zawarta w publikacji 5.

Celem publikacji była ocena występowania SNN w obserwacji długoterminowej pacjentów po przeszczepieniu serca, identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia SNN oraz wpływu wystąpienia SNN i metod jej leczenia na przeżycie pacjentów.

W ramach badania dokonano retrospektywnej analizy danych 614 pacjentów poddanych operacji HTx w Erasmus MC w latach 1984-2016. W analizie statystycznej zastosowano model Coxa oraz model konkurujących zdarzeń wg Fine i Gray, przyjmując zgon jako zdarzenie konkurujące wobec SNN (33).

Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,6 lat (IQR 4,0–14,0). Pacjenci, którzy rozwinęli schyłkową niewydolność nerek (N = 121; 19,7%), obarczeni byli wyższym ryzykiem zgonu HR 6,45 (4,87-8,54, $p < 0,001$). Schemat immunosupresji oparty na takrolimusie zmniejszał (HR 0,40; 95% CI 0,26-0,62; $p < 0,001$), a wystąpienie ostrej niewydolności nerek wymagającej zastosowania terapii nerkozastępczej zwiększało ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (HR 4,18; 95% CI 2,30-7,59; $p < 0,001$), Rycina 6. Pacjenci leczeni przeszczepieniem nerki prezentowali najdłuższy okres przeżycia, w porównaniu do pozostałych pacjentów z SNN leczonych dializami lub zdyskwalifikowanych z leczenia nerkozastępczego 6,4 vs. 2,2 vs. 0,3 lata ($p < 0,0001$), Rycina 6.

Rycina 6. Krzywe przeżycia po wystąpieniu SNN u pacjentów (A) poddanych transplantacji nerki (ang. kidney transplant, KT) vs. bez transplantacji. (B) poddanych transplantacji nerki vs. na dializie vs. niezakwalifikowanych do dializy ani KT.



Wnioski:

Schyłkowa niewydolność nerek jest częstą komplikacją u pacjentów po przeszczepieniu serca. Wystąpienie AKI wymagającej terapii nerkozastępczej zwiększa ryzyko SNN, a schemat immunosupresji oparty na takrolimusię zmniejsza ryzyko SNN. Przeszczepienie nerki daje najlepsze rezultaty w kontekście długości życia pacjentów z rozwiniętą SNN.

Piśmiennictwo

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
2. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531-9.
3. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
4. Lassus JP, Siirilä-Waris K, Nieminen MS, et al. Long-term survival after hospitalization for acute heart failure--differences in prognosis of acutely decompensated chronic and new-onset acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):458-62.
5. Perna ER, Macin SM, Canella JP, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation*. 2004;110(16):2376-82.
6. Grewal J, McKelvie R, Lonn E, et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(3):252-9.
7. Knebel F, Eddicks S, Schimke I, et al. Myocardial tissue Doppler echocardiography and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in diastolic and systolic heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:45.

8. Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2006;27(7):839-45.
9. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*. 2001;103(3):369-74.
10. Yan RT, White M, Yan AT, et al. Usefulness of temporal changes in neurohormones as markers of ventricular remodeling and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure receiving either candesartan or enalapril or both. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):698-704.
11. Members ATF, McMurray JJV, Adamopoulos S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787-847.
12. Gorthi J, Hunter CB, Mooss AN, et al. Reducing Heart Failure Hospital Readmissions: A Systematic Review of Disease Management Programs. *Cardiol Res*. 2014;5(5):126-38.
13. Adamson PB, Abraham WT, Stevenson LW, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Heart Failure Management Reduces 30-Day Readmissions. *Circ Heart Fail*. 2016;9(6).
14. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1937-48.
15. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):423-33.
16. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116(7):1254-68.
17. Rizopoulos D. JM: An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data. *Journal of Statistical Software*. 2010;35(9):1 - 33.
18. Pavlou M, Ambler G, Seaman S, et al. Review and evaluation of penalised regression methods for risk prediction in low-dimensional data with few events. *Stat Med*. 2016;35(7):1159-77.
19. Rizopoulos D. Dynamic predictions and prospective accuracy in joint models for longitudinal and time-to-event data. *Biometrics*. 2011;67(3):819-29.
20. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
21. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-66.

22. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):951-64.
23. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):334-40.
24. Schroeder JS, Hunt SA. Chest pain in heart-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1991;324(25):1805-7.
25. Prada-Delgado O, Estévez-Loureiro R, Paniagua-Martín MJ, et al. Prevalence and prognostic value of cardiac allograft vasculopathy 1 year after heart transplantation according to the ISHLT recommended nomenclature. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(3):332-3.
26. Langstraat M, Musters KJS, Manintveld O, et al. Coronary artery disease in heart transplantation: new concepts for an old disease. *Transpl Int*. 2018;31(8):787-827.
27. Johansson I, Andersson R, Friman V, et al. Cytomegalovirus infection and disease reduce 10-year cardiac allograft vasculopathy-free survival in heart transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 2015;15:582.
28. Delgado JF, Reyne AG, de Dios S, et al. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(8):1112-9.
29. Mahle WT, Fourshee MT, Naftel DM, et al. Does cytomegalovirus serology impact outcome after pediatric heart transplantation? *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(12):1299-305.
30. Zijlstra LE, Constantinescu AA, Manintveld O, et al. Improved long-term survival in Dutch heart transplant patients despite increasing donor age: the Rotterdam experience. *Transpl Int*. 2015;28(8):962-71.
31. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(7):717-27.
32. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
33. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496-509.

V. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej w szczególności zagranicznej

A. Współpraca z instytucjami naukowymi

W 2014 roku rozpoczęłam działalność dydaktyczną i naukową na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym jako doktorantka i lekarz-rezydent w dziedzinie chorób wewnętrznych w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Leszka Pączka. Zrealizowałam w tym czasie projekty dotyczące powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (Granty Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 2W62/PM21D/15/15; 2W62/PM1/16/16, 2W62/PM1/17/17), które stały się podstawą uzyskania przeze mnie stopnia doktora nauk medycznych z wyróżnieniem w 2018 roku. Moje badania nad powikłaniami sercowo-naczyniowymi w przewlekłej chorobie nerek zostały wyróżnione Nagrodą Zaufania „Złoty Otis” 2020 za debiut naukowy.

W 2017 roku nawiązałam współpracę naukową z Erasmus MC, University Medical Center w Rotterdamie w zakresie badań nad wielonaczyniową chorobą wieńcową. W 2018 roku, jako stypendystka Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej, dołączyłam do zespołu prof. Izabelli Kardys (Department of Cardiology) i prof. Erica Boersmy (Head of Department of Cardiovascular Epidemiology) realizującego prospektywne badanie obserwacyjne Bio-SHiFT (NCT01851538). Współpracę tę kontynuuję do dziś. W czasie stażu opanowałam stosowanie metod statystycznych oceniających dane wzdluzne, dzięki współpracy z prof. Dimitris'em Rizopoulosem (Head of Department Biostatistics), ekspertem w zakresie tych metod i twórcą narzędzi do ich zastosowania (pakiety statystyczne *JMbayes*, *JMbayes 2* dla programu *R*). W latach 2018-2019, odbyłam również szkolenie kliniczne w Heart Failure Unit, Erasmus MC, University Medical Center w Rotterdamie, obejmujące leczenie zaawansowanej niewydolności serca, w tym opiekę nad pacjentami po przeszczepieniu serca. W oddziale tym realizowałam, jako główny badacz, badanie dotyczące rokowania po przeszczepieniu serca we współpracy z dr Olivierem C. Manintveldem (Department of Cardiology).

Jako stypendystka Naczelnej Izby Lekarskiej, nawiązałam współpracę z University Medical Center w Utrechcie, w którym podjęłam pracę jako badacz w projekcie dotyczącym problematyki zespołu sercowo-nerkowego we współpracy z prof. Hester M. den Ruijter

(Department of Experimental Cardiology) i prof. Michiel'em L. Bots (Julius Center, Department of Epidemiology & Health Economics). Badanie objęło grupę 33481 pacjentów diagnozowanych z powodu objawów choroby sercowo-naczyniowej w Cardiology Centers Netherlands (CCN) i dotyczyło związku pomiędzy łagodnie upośledzoną funkcją nerek (definiowaną jako eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) a remodelingiem i dysfunkcją skurczową lewej komory mięśnia sercowego (manuskrypt 1.5 opisany poniżej: Klimczak-Tomaniak D. et al. „Mildly impaired kidney function is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients in an outpatient cardiology clinic”).

W 2019 roku zostałam zatrudniona jako asystent w Katedrze i Klinice Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych WUM kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Marka Kucha. W 2022 roku, po uzyskaniu tytułu specjalisty chorób wewnętrznych, awansowałam na stanowisko adiunkta badawczo-dydaktycznego i rozpoczęłam specjalizację w dziedzinie kardiologii. W Klinice zainicjowałam i realizuję badania dotyczące między innymi:

1) analizy profilu mikroRNA we krwi obwodowej pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca przy zastosowaniu panelu 179 mikroRNA.

Wstępne wyniki (opisywane poniżej – publikacja 2.2) wskazują na istotne zmniejszenie ekspresji mikroRNA związanych ze szlakami angiogenezy, apoptozy i regulacji wydzielania cytokin w podgrupie pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową. Badanie kontynuuję, celem określenia profilu mikroRNA charakterystycznego dla pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca, bez współistniejącej komponenty niedokrwiennej.

2) nieswoistej odpowiedzi zapalnej w ostrym zespole wieńcowym.

Badanie obejmuje ocenę ekspresji genów inflamasomów NLRP3, NLRP1, NLRC4, NLRP6, NLRP12, AIM2 i całościową analizę proteomu krwi obwodowej dzięki wykorzystaniu wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrem masowym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Kolejnym celem badania jest ocena związku ekspresji genów inflamasomów i proteomu z pozawałowym remodelingiem miokardium (Grant Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 2W6/1/M/MBS/N/21) – wstępne wyniki w publikacji 3.2).

3) oceny mononukleotydu flawinowego jako markera niedokrwienia miokardium w ostrym zespole wieńcowym.

Badania 1-2 realizowane są we współpracy z prof. dr hab. n. med. Magdaleną Kucią (Stem Cell Institute, Brown Cancer Center, University of Louisville, KY, USA, Zakład Medycyny Regeneracyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego), a badanie 3 - we współpracy ze specjalistami z Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego kierowanego przez prof. dr hab. n. med. Urszulę Demkow.

Kontynuuję współpracę z Erasmus MC, University Medical Center w Rotterdamie w zakresie badań nad rokowaniem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, a w szczególności nad wartością predykcyjną powtarzanych pomiarów parametrów funkcji wątroby (praca 6.1).

Ponadto jestem koordynatorem wielośrodkowego Badania Obserwacyjnego Niewydolności Serca pod patronatem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego HEROES (HEart failuRe ObsErvational Study) w Katedrze i Klinice Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych WUM.

B. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej

Podsumowanie danych bibliometrycznych – łącznie:

Impact Factor: **80,60**

Punktacja MEiN: **1850**

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MEiN	IF	MEiN
RAZEM	11,531	150	69,074	1700

Źródło danych (baza)	LICZBA CYTOWAŃ		INDEKS HIRSCHA
	Z autocytowaniami	Bez autocytowań	
Web of Science	140	134	8
Scopus	151	143	8

Szczegółowa analiza bibliometryczna wykonana przez Bibliotekę Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego została przedstawiona w załączniku.

C. Opis aktywności naukowej poza osiągnięciem, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy

Poniżej podsumowuję wybrane prace z głównych obszarów naukowych zainteresowań:

1. Powikłania kardiologiczne związane z pogorszeniem funkcji nerek

1.1. **Klimczak-Tomaniak D**, Pilecki T, Żochowska D, Sieńko Damian, Janiszewski M, Kuch M, Pączek. Plasma miR-126-3p and neutrophil-to-lymphocyte ratio correlate with nocturnal blood pressure in chronic kidney disease patients, *J Hum Hypertens*. 2020 Mar;34(3):248-257. doi: 10.1038/s41371-019-0293-9, **IF 3,14, MEiN 100**

1.2. **Klimczak-Tomaniak D [aut. koresp.]**, Pilecki T, Żochowska D, Sieńko D, Janiszewski M, Pączek L, Kuch M. CXCL12 in Patients with Chronic Kidney Disease and Healthy Controls: Relationships to Ambulatory 24-Hour Blood Pressure and Echocardiographic Measures. *Cardiorenal Med*. 2018;8(3):249-258. doi: 10.1159/000490396. Epub 2018 Jul 18, **IF 2,21, MEiN 25**

1.3. **Klimczak D**, Kuch M, Pilecki T, Żochowska D, Wirkowska A, Pączek L. MicroRNA-155 is upregulated among patients with chronic kidney disease and nocturnal hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2017 Dec;11(12):831-841.e4. doi: 10.1016/j.jash.2017.10.008. Epub 2017 Oct 28, **IF 2,62, MEiN 25**

1.4. **Klimczak-Tomaniak D**, Pędzich E, Rdzanek A, Kuca-Warnawin E, Apanel-Kotarska A, Bednarek A, Olesińska M, Grabowski M, Tomaniak M, Renal function is associated with endothelial dysfunction and increase in NT-proBNP in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome patients – pilot study. *Kardiologia Polska*, 2023, str.: 1-8, ahead of print, doi: 10.33963/v.kp.96937. **IF 3,3, MEiN 100**

1.5. **Klimczak-Tomaniak D**, Bots SH Hofstra L, Tulevski II, Verhaar MC, Onland-Moret C, Bots ML, den Ruijter H, Somsen GA, Vernooij RWM, Mildly impaired kidney function is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients in an outpatient cardiology clinic (w recenzji)

W cyklu prac dotyczących nadciśnienia tętniczego (NT) w przewlekłej chorobie nerek (PChN) - publikacje 1.1-1.3, podjęłam problematykę zaburzeń rytmu dobowego ciśnienia tętniczego (ang. blood pressure, BP) charakterystycznych dla PChN - nadciśnienia tętniczego w godzinach nocnych (ang. nocturnal hypertension, NHT) oraz braku spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych (ang. non-dipping), stanowiących niezależny czynnik ryzyka zgonu.

NHT i non-dipping występują u około 50% pacjentów z PChN, mimo stosowania leków hipotensyjnych, stąd potrzebne jest poszukiwanie nowych punktów uchwytu terapii. Pacjenci z PChN charakteryzują się wzmożonym stanem zapalnym, a badania przedkliniczne wskazują na istotną rolę zapalenia w zaburzeniach rytmu dobowego BP. Dlatego zaproponowałam wykorzystanie w tym celu niekodujących cząsteczek RNA pełniących funkcje regulatorowe tzw. mikroRNA (miRNA).

W swoich badaniach wykazałam istotny związek pomiędzy 1) ekspresją miRNA-155-5p, działającego na pograniczu układu immunologicznego i układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) a średnim nocnym BP; 2) miRNA-126-3p, markerem naprawy śródbłonna oraz stosunkiem neutrofilów do limfocytów krwi obwodowej (ang. neutrophil-to-lymphocyte ratio NLR) a średnim nocnym BP skurczowym i stosunkiem wartości BP nocnego do dziennego (wykładnikiem non-dipping) 3) chemokiną CXCL12, m. in. pośredniczącą w aktywacji zapalenia przez RAA a przerostem mięśnia sercowego (powikłanie NT).

Wyniki powyższych badań wykazały, że wymienione biomarkery mogą być przydatne w predykcji zaburzeń rytmu dobowego i powikłań narządowych NT w PChN. Dalsze badania potrzebne są, aby zweryfikować ich rolę jako celów terapeutycznych w leczeniu immunomodulującym.

W kolejnej publikacji (1.4) zaobserwowałam związek pomiędzy funkcją nerek wyrażoną wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) a dysfunkcją śródbłonna ocenianą za pomocą wskaźnika reaktywnego przekrwienia (ang. reactive hyperemia index, RHI) u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym o relatywnie dobrej funkcji nerek (stadium G1 – G2). W badanej populacji, jedna trzecia pacjentów prezentowała nieprawidłową wartość RHI, który jest niezależnym predyktorem upośledzenia funkcji mikrokrążenia wieńcowego.

Podjęłam się również oceny związku pomiędzy funkcją nerek, a dysfunkcją rozkurczową mięśnia sercowego, jego remodelingiem i przerostem u pacjentów kierowanych na diagnostykę kardiologiczną do 13 ośrodków diagnostyki kardiologicznej (Cardiology Centres Netherlands) - praca 1.5. Przeanalizowałam dane 33 481 pacjentów, włączając do analizy 21 771 pacjentów z wykonanym pomiarem E/e'. Łagodnie upośledzona funkcja nerek (60–89ml/min/1.73m²) była istotnie związana z podwyższonym E/e' (>14), przerostem mięśnia sercowego, mniejszymi wymiarami rozkurczowymi i skurczowymi lewej komory, oraz grubszą przegrodą międzykomorową. Wczesne rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej u pacjentów z dysfunkcją nerek może pomóc zidentyfikować pacjentów obarczonych ryzykiem rozwoju niewydolności serca.

2. Rola mikroRNA w chorobie sercowo-naczyniowej

- 2.1. **Klimczak-Tomaniak D***[aut. koresp.], Haponiuk-Skwarlińska J*, Kuch M, Pączek L. Crosstalk between microRNA and Oxidative Stress in Heart Failure: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 30;23(23):15013. doi: 10.3390/ijms232315013, **IF 5,6 MEiN 140** * równorzędny pierwszy autor
- 2.2. Wrzosek M, Hojka-Osińska A, **Klimczak-Tomaniak D** [aut. koresp.], Żarek-Starzewska AK, Dyrła W, Rostek-Bogacka M, Wróblewski M, Kuch M, Kucia M. Identification of cardiac-related serum miRNA in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: Preliminary report. *Adv Clin Exp Med.* 2023 Jan;32(1):125-130. doi: 10.17219/acem/157303, **IF 2,1, MEiN 140**
- 2.3. **Klimczak D**, [aut. koresp.] Jażdżewski K, Kuch M. Regulatory mechanisms in arterial hypertension: role of microRNA in pathophysiology and therapy. *Blood Press.* 2017;26:2-8. doi: 10.3109/08037051.2016.1167355, **IF 2,11, MEiN 30**
- 2.4. **Klimczak D** [aut. koresp.], Pączek L, Jażdżewski K, Kuch M. MicroRNAs: powerful regulators and potential diagnostic tools in cardiovascular disease, *Kardiol Pol.* 2015; 73:1-6. doi: 10.5603/KP.a2014.0210, **IF 0,87, MEiN 15**

W publikacji 2.1 zaprezentowałam wyniki realizowanego aktualnie przeze mnie obserwacyjnego badania dotyczącego pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca. Analiza 179 miRNA wykazała po raz pierwszy, że 13 spośród nich jest istotnie deregulowanych

u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca. Na podstawie analizy szlaków patofizjologicznych stwierdziliśmy, że wymienione mikroRNA odpowiadają za regulację angiogenezy i apoptozy. Kontynuuję realizację badania.

W cyklu prac poglądowych (2.2-2.4) dokonałam podsumowania aktualnej wiedzy dotyczącej roli mikroRNA, niekodującego RNA pełniącego funkcję regulatorową, w chorobach sercowo-naczyniowych, osobne publikacje poświęcając nadciśnieniu tętniczemu, ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stresowi oksydacyjnemu w niewydolności serca.

3. Stan zapalny w ostrych zespołach wieńcowych

3.1. Stangret A, Dykacz W, Jabłoński K, Wesołowska A, **Klimczak-Tomaniak D**, Kochman J, Tomaniak M, The cytokine trio - visfatin, placental growth factor and fractalkine – and their role in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) Cytokine & Growth Factor Reviews, 2023, DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.08.009, **IF 13**, **MEiN 140**

3.2. Haponiuk-Skwarlińska J, Janiszewski M, Bujko K, Franczak S, Makulec G, Ciurla M, Antoniak A, Paluch K, Jańczak J, Skrobucha A, Chmielewski M, Lewandowski A, Modzelewski M, Kucia M, Kuch M, **Klimczak-Tomaniak D**, Inflammasome activation dynamics within the first 24 hours in patients treated with PCI for myocardial infarction is influenced by the age of patients – preliminary report (w recenzji)

Praca 3.1 podsumowuje wiedzę dotyczącą trzech cytokin: wisfatyny, łożyskowego czynnika wzrostu (ang. placental growth factor, PIGF) i fraktalkiny (CX3CL1) w patogenezie zawału serca bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (ang. myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, MINOCA). Ocena stężenia tych 3 cytokin może stanowić cenne narzędzie diagnostyczne i/lub terapeutyczne w ocenie funkcji śródbłonna w grupie pacjentów z MINOCA.

W badaniu opisanym w artykule 3.2 oceniliśmy po raz pierwszy w 3 punktach czasowych ekspresję wybranych genów inflamasomów: NLRP3, NLRP1, NLRC4, NLRP6, NLRP12, AIM2, jak również białka ASC, kaspazy-1, IL-1 β , and IL-18 w ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) u pacjentów w pierwszej po angioplastyce z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zaobserwowaliśmy wzrost

ekspresji cytokin związanych z inflamasomem NLRP3: IL-1 β , IL-18, oraz różne nasilenie ekspresji NLRP1, NLRP12 w zależności od wieku pacjentów. Badanie stanowi kolejny krok w kierunku leczenia opartego na inhibicji infamasomu w OZW.

4. Wpływ statyn na ludzkie komórki macierzyste w warunkach hipoksji.

Sieńko D*, **Klimczak-Tomaniak D***, Kulesza A, Symonides H, Kuch M, Pączek L, Burdzińska A. The influence of oxygen deprivation and donor age on the effect of statins on human mesenchymal stromal cells. *Tissue Cell*. 2020 Dec;67:101427. doi: 10.1016/j.tice.2020.101427, **IF 2,47, MEiN 40** *równorzędny pierwszy autor

Celem publikacji była ocena wpływu atorwastatyny i rosuwastatyny na proliferację i przeżycie ludzkich komórek macierzystych pochodzenia szpikowego. Komórki poddano ekspozycji na statynę w warunkach hipoksji (2%) - imitujących warunki naturalnej niszy tych komórek w organizmie, charakteryzującej się niskim stężeniem tlenu, oraz w warunkach atmosferycznego stężenia tlenu (21%). Wyniki badania wykazały, że ekspozycja na atorwastatynę była związana z istotnie większą proliferacją komórek zarówno w hipoksji jak i normoksji, natomiast rosuwastatyna wykazywała taki efekt tylko w hipoksji. Żadna ze stosowanych statyn nie była związana ze zwiększonym efektem cytotoksycznym. Wyniki badania wskazują na potencjał atorwastatyny i rosuwastatyny w zwiększeniu efektywności terapii opartej na komórkach macierzystych na przykład w przebiegu zawału mięśnia sercowego.

5. Funkcja płytek krwi i leczenie przeciwplatekowe w ostrych zespołach wieńcowych

5.1. Tomaniak M, Chichareon P, **Klimczak-Tomaniak D**, Impact of renal function on clinical outcomes after PCI in ACS and stable CAD patients treated with ticagrelor: a prespecified analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial, *Clin Res Cardiol*. 2020 Jan 10. doi: 10.1007/s00392-019-01586-9. **IF 5,46, MEiN 100**

5.2. Procyk G, **Klimczak-Tomaniak D [aut. koresp.]**, Sygitowicz G, Tomaniak M. Platelet MicroRNAs in Cardiovascular Risk Assessment and Antiplatelet Therapy Monitoring. *J Clin Med*. 2022 Mar 22;11(7):1763, doi: 10.3390/jcm11071763, **IF 4,24, MEiN 140**

5.3. Gumieźna K, Baruś P, Sygitowicz G, Wiśniewska A, Ochijewicz D, Pasierb K, **Klimczak-Tomaniak D**, Kuca-Warnawin E, Kochman J, Grabowski M, Opolski G, Tomaniak M,

Filipiak KJ, Immature platelet fraction in cardiovascular diagnostics and antiplatelet therapy monitoring. *Cardiol J.* 2023 Mar 13. doi: 10.5603/CJ.a2023.0019, **IF 2,9, MEiN 100**

Współpracowałam przy realizacji analiz dodatkowych w ramach międzynarodowego, wielośrodkowego badania z randomizacją GLOBAL LEADERS (publikacja 5.1), w których porównałam wyniki leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) z prawidłową i upośledzoną funkcją nerek (ang. impaired renal function, IRF, eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Analizy wykazały, że IRF wpływa negatywnie na przeżycie pacjentów po angioplastyce naczyń wieńcowych (HR dla pierwszorzędnego punktu końcowego 1,64; 95% CI 1,35-1,98, p_{adj} = 0,001), a zmodyfikowany schemat leczenia przeciwplatetkowego po zabiegach przezskórnych interwencji w tej grupie (skrócenie podwójnej terapii przeciwplatetkowej z 12 do 1 miesiąca, a następnie monoterapia tikagrelorem - a nie jak dotychczas kłopidogrelem), wiąże się z redukcją ryzyka względnego wystąpienia powikłań krwotocznych; co więcej, redukcja ryzyka jest bardziej wyraźna u pacjentów z bardziej nasilonym upośledzeniem funkcji nerek. Praca jest cytowana w wytycznych (*Eur Cardiol.* 2021;16:e43. doi: 10.15420/ecr.2021.35).

Praca 5.2 podsumowuje dostępną wiedzę dotyczącą mikroRNA związanych z funkcją płytek krwi i opisuje ich potencjał w zastosowaniu jako biomarkerów reaktywności lub odpowiedzi na terapię przeciwplatetkową.

W publikacji 5.3 podsumowaliśmy aktualną wiedzę na temat frakcji niedojrzałych płytek (ang. immature platelet fraction, IPF), czyli krążących we krwi płytkach zawierających RNA. Dostępne piśmiennictwo wskazuje na ich rolę diagnostyczną i prognostyczną u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi oraz ich wyższe wartości u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na kłopidogrel, wskazując na ich potencjalne zastosowanie w monitorowaniu leczenia przeciwplatetkowego.

6. Interakcje sercowo-wątrobowe w niewydolności serca – ocena markerów rokowniczych

6.1. **Klimczak-Tomaniak D**, Andrzejczyk K, Kamar SA, Baart S, van Boven N, Akkerhuis KM, Constantinescu A, Caliskan K, Simsek S, Germans T, Ramshorst J, Brugts J, Kuch M,

Umans V, Boersma E, Kardys I, Temporal evolution of liver function parameters predicts clinical outcome in chronic heart failure patients (Bio-SHiFT Study) – w recenzji

W publikacji wraz z zespołem oceniłam przydatność seryjnych pomiarów parametrów funkcji wątroby w ocenie rokowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Zaobserwowaliśmy, że zmiany stężenia w surowicy krwi bilirubiny całkowitej, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy oraz albumin poprzedzają wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiąc dodatkowy czynnik prognostyczny w tej grupie pacjentów.

7. Związek pomiędzy COVID-19 a chorobami sercowo-naczyniowymi

7.1. Anna K Żarek-Starzewska, Maciej Andrzej Janiszewski, **Dominika Klimczak-Tomaniak**, Iwonna Grzywanowska-Łaniewska, Aleksandra Wilk, Marek Kuch, Zatorowość płucna – czy infekcja SARS-CoV-2 wpływa na przebieg kliniczny i rokowanie? Folia Cardiologica 2023;18(3):108-112. doi: 10.5603/FC.2023.0010, **MEiN 100 pkt**

7.2. Składanek JA, Leśkiewicz M, Gumiężna K, Baruś P, Piasecki A, **Klimczak-Tomaniak D**, Sygitowicz G, Kochman J, Grabowski M, Tomaniak M. Long COVID and its cardiovascular consequences: What is known? Adv Clin Exp Med. 2023 Jun 30. doi: 10.17219/acem/167482., **IF 2,1 MEiN 140 pkt**

W pracy oryginalnej (7.1) dokonaliśmy analizy występowania powikłań zakrzepowych u pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych w naszym ośrodku. Pacjenci z COVID-19 i zatorowością płucną prezentowali wyższą śmiertelność niż pacjenci bez aktywnej lub niedawnej (w okresie poprzedzających 3 miesięcy) infekcji SARS-CoV-2.

W kolejnej publikacji (7.2) podsumowaliśmy w sposób krytyczny aktualne dane dotyczące długoterminowych powikłań kardiologicznych COVID-19, skupiając się przede wszystkim na objawach sercowo-naczyniowych takich jak ból w klatce piersiowej, zmęczenie, kołatania serca, duszność oraz istotnych jednostkach chorobowych takich jak zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia oraz zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej. W pracy podjęto również tematykę potencjalnych czynników ryzyka, które przyczyniają się do rozwoju long COVID oraz opisano ostatnie osiągnięcia w diagnostyce oraz potencjalne opcje terapeutyczne.

8. Fizjoterapia w chorobie sercowo-naczyniowej i cukrzycy

- 8.1. Wujek-Krajewska E, Cudnoch-Jędrzejewska A, Puchalska L, Chybowska B, Janiszewski M, **Klimczak D**, Kuch M. The influence of systemic cryotherapy on selected hemodynamic parameters and the assessment of the safety of its use in patients with successfully treated hypertension. *Cryobiology*. 2017 Oct;78:22-26. doi: 10.1016/j.cryobiol.2017.07.007. Epub, **IF 2,05, MEiN 30**
- 8.2. Czajkowska A, Wujek-Krajewska E, **Klimczak D**, Skorupska S, Rawdanowicz J, Goławski C, Janiszewski M, Kuch M, Mamcarz A. Rola fizjoterapii w kompleksowym leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. *Kardioprofil*. 2016; 14(1):47-52, **MEiN 3**
- 8.3. Oleksiak J, Wujek-Krajewska E, Janiszewski M, **Klimczak D**, Goławski C, Rawdanowicz J, Kuch M. Physical activity in the treatment of obesity in patients with type 2 diabetes. *Medycyna Faktów*. 2016; 9(4):344-348, **MEiN 4**

W publikacji 8.1 opisaliśmy wyniki badań nad wpływem systemowej krioterapii na wartości ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W czasie 10-dniowej serii systemowej krioterapii, początkowo obserwowano wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego bezpośrednio po pobycie w kriokomorze, jednak efekt ten malał wraz z kolejnymi sesjami krioterapeutycznymi, wskazując na adaptację hemodynamiczną do powtarzanych pobytów w niskiej temperaturze. Nie obserwowano istotnych powikłań krioterapii. Systemowa krioterapia jest bezpieczna dla pacjentów ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym.

Zagadnienia dotyczące fizjoterapii opisywaliśmy także w publikacjach poglądowych 8.2-8.3.

VI. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

A. Działalność dydaktyczna

Od 2014 prowadziłam zajęcia dydaktyczne dla studentów następujących kierunków WUM:

- lekarski (III rok – Propedeutyka interny, ćwiczenia; V rok – Reumatologia, seminaria; VI rok - Kardiologia, symulacje, seminaria, ćwiczenia; VI rok – Medycyna rodzinna, seminaria)

- English Division (III rok – Introduction to internal medicine, seminaria i ćwiczenia)
- fizjoterapia (II i III rok – Fizjoterapia w kardiologii, seminaria)
- zdrowie publiczne (I rok – Propedeutyka medycyny, seminaria i ćwiczenia)
- fakultet *Przypadki kliniczne*

W 2017 roku ukończyłam kurs prowadzenia zajęć metodą symulacji i od tamtej pory realizuję zajęcia z kardiologii przy zastosowaniu tej metody. W roku 2021 byłam uczestnikiem programu MEiN *Mistrzowie Dydaktyki*, realizowanego we współpracy z Uniwersytetem w Groningen w Holandii, którego celem było doskonalenie warsztatu dydaktycznego wykładowców akademickich w zakresie tutoringu. Jestem autorem sylabusu do zajęć z Medycyny Rodzinnej dla studentów VI roku kierunku lekarskiego.

Promotor pomocniczy prac doktorskich

Pełnię funkcję promotora pomocniczego:

- lek. Arkadiusza Urbanowicza – „Ekspresja mikro-RNA w surowicy biorców wątroby, leczonych terapią bezinterferonową z powodu zakażenia HCV”, promotor: dr hab. n. med. Michał Cizek, Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- lek. Anny Żarek-Starzewskiej – „Ocena profilu mikroRNA w surowicy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca z zachowaną i łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową”, promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch, Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- lek. Roksany Gozdowskiej - „Ocena związku pomiędzy stężeniem mikroRNA w surowicy krwi a pozawałowym remodelingiem serca u pacjentów uczestniczących w programie koordynowanej opieki pozawałowej *KOS-Zawał*”, promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch, Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Opieka nad Minigrantami Studenckimi

Wspieram pracę naukową studentów. Pełniłam funkcję Opiekuna Minigranta studentki Julii Haponiuk-Skwarlińskiej pt. „Ocena dynamiki ekspresji genów inflammasomów u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym” (nr 24/M/MG/N/21) i sprawowałam bezpośredni nadzór nad

Minigrantem studenta Damiana Sieńko pt. „Ocena wpływu atorwastatyny i rosuwastatyny na wybrane parametry ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych” realizowanym w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Opiekun Naukowy: dr hab. n. med. Anna Burdzińska, prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek (nr 1W21/NM1/17)) – zakończonym publikacją pracy (Sieńko et al. *The influence of oxygen deprivation and donor age on the effect of statins on human mesenchymal stromal cells*. Tissue Cell. 2020 Dec;67:101427).

W roku akademickim 2022/2023 przeprowadziłam cykl szkoleniowy „Środy Statystyczne” mający na celu opanowanie przez studentów SKN przy Klinice Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych WUM niezbędnej wiedzy dotyczącej narzędzi statystycznych potrzebnych w pracy naukowej. W ramach zajęć o charakterze teoretycznym i praktycznym realizowaliśmy analizy statystyczne przy użyciu programu SPSS.

Nagrody otrzymane na studenckich konferencjach naukowych przez studentów pracujących pod moją opieką:

- 1) „Analiza stosowanych schematów terapii hipolipemizującej u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym w świetle nowych wytycznych ESC”, autor prezentujący: stud. Agata Antoniak, XV Kardiologia Prewencyjna, PTK, 18-19.11.2022, I nagroda w sesji prac studenckich
- 2) “Effect of 3-months cardiac rehabilitation program on metabolic parameters in patients with acute myocardial infarction”, autor prezentujący: stud. Alicja Skrobucha, konferencja: Juvenes pro medicina 2022 (międzynarodowa konferencja studencka), 12-15.05.2022, II nagroda w sesji
- 3) „Wpływ 3-miesięcznego programu rehabilitacji kardiologicznej na parametry metaboliczne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym” autor prezentujący: stud. Alicja Skrobucha, konferencja: XXII Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej, 3.06.2022, I nagroda w sesji prac studenckich

Recenzowałam prace studenckie w ramach XXVII Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2023 oraz 18th Warsaw International Medical Congress, 2023.

B. Działalność organizacyjna

- 02.2022 – 06.2023 - koordynator pilotażowego programu Krajowej Sieci Kardiologicznej w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim, we współpracy z Narodowym Instytutem Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego
- 2019 – 2022 - Członek Zarządu Klubu Młodych Nefrologów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
- 2020 - 2022 - National Representative, Young Nephrologists Platform, European Renal Association
- 2016 - 2018 - przedstawiciel doktorantów w Radzie II Wydziału Lekarskiego WUM
- 2016 - 2018 - członek Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia II Wydziału Lekarskiego WUM
- 2016 - 2018 - członek Komisji Konkursowej ds. rozstrzygnięcia konkursów na stanowiska nauczyciela akademickiego II Wydziału Lekarskiego WUM
- od 2015 - II Sekretarz Redakcji czasopisma *Medycyna Faktów*

C. Działalność popularyzująca naukę

Współautorstwo rozdziału w podręczniku:

- Klimczak-Tomaniak D, Kuch M, Fizjologia serca. Część II. W: Fizjologia człowieka w zarysie: zintegrowane podejście, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2019, s. 203 - 217

Współautorstwo rozdziałów w monografiach:

- Frljak S, Gozdowska R, Klimczak-Tomaniak R, Kucia M, Kuch M, Jadczyk T, Vrtovec B, Sanz-Ruiz R, Stem Cells in Heart Failure: Future Perspective w Cardiovascular Applications of Stem Cells, Springer, 2023, s. 491 - 514
- Klimczak-Tomaniak D, Janiszewski M, Diagnostyka nadciśnienia tętniczego. W: Nadciśnienie tętnicze: podręcznik dla pracowników ochrony zdrowia, C&P Pharma Solution, 2018, s. 15-21

Wybrane doniesienia zjazdowe oraz wykłady na zaproszenie

Jestem autorem bądź współautorem 20 doniesień i wykładów na zaproszenie na międzynarodowych bądź krajowych konferencjach naukowych.

po uzyskaniu stopnia doktora:

- **Klimczak-Tomaniak D** (*autor prezentujący*), Baart S, van Boven N, Akkerhuis KM, Constantinescu A, Caliskan K, Simsek S, Germans T, van Ramshorst J, Kuch M, Umans V, Boersma E, Kardys I, Temporal evolution of liver function parameters predicts clinical outcome in chronic heart failure patients (Bio-SHIFT Study), **ESC Congress 2022, Barcelona** (*prezentacja ustna*)
- **Klimczak-Tomaniak D** (*autor prezentujący*), Bouwens E, De Bakker M, Akkerhuis KM, Baart S, Rizopoulos D, Mouthaan H, Van Ramshorst J, Germans T, Constantinescu A, Manintveld OC, Umans V, Boersma E, Kardys I, Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: a longitudinal, clinical study of 92 biomarkers. **ESC Heart Failure Congress 2021, online** (*prezentacja plakatowa*)
- **Klimczak-Tomaniak D** „Rola układu immunologicznego w nadciśnieniu tętniczym”, Sesja Klubu Młodych Nefrologów, **Konferencja Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Częstochowa 2020** (*wykład*)
- **Klimczak-Tomaniak D** (*autor prezentujący*), Roest S, Brugts J, Caliskan K, Kardys I, Zijlstra F, Constantinescu A, van Kampen J, Manintveld OC. The association between cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy in the era of antiviral valganciclovir prophylaxis. **ESOT Congress 2019, Copenhagen** (*prezentacja ustna*)
- **Klimczak-Tomaniak D** (*autor prezentujący*), van den Berg VJ, Strachinaru M, Akkerhuis KM, Baart S, Caliskan K, Manintveld OC, Umans V, Geleijnse M, Boersma E, van Dalen BM, Kardys I. Longitudinal patterns of NT-proBNP, troponin T and CRP in relation to the dynamics of echocardiographic parameters in heart failure patient. **ESC Congress 2019, Paris** (*prezentacja plakatowa*)
- Tomaniak M, Chichareon P, **Klimczak-Tomaniak D**, Kogame N, Takahashi K, Modolo R, Ching Chang C, Rademaker-Havinga T, Garg S, Curzen N, Haude M, Gori T, Hamm C, Vranckx P, Valgimigli M; Windecker S, Onuma Y Anderson R, Serruys PW, for GLOBAL LEADERS Investigators. TCT 2019, San Francisco, TCT-610 Impact of Baseline Renal Function on the Long-Term Clinical Outcomes After PCI: Insights From a Prespecified

Subgroup Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial. **Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2019, San Francisco, USA** (*prezentacja plakatu*)

- **Klimczak-Tomaniak D** (*autor prezentujący*), Pilecki T, Żochowska D, Sieńko D, Janiszewski M, Kuch M, Pączek L, Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mir-126-3p as biomarkers of nocturnal and resistant hypertension in ckd patients. **Cadionephrology 2019, Rome** (*prezentacja plakatu*)
- **Klimczak-Tomaniak D**, „Current advances in the therapy of cardiac amyloidosis” Clinical Meeting, Dept. of Cardiology, **Erasmus University Medical Center, Rotterdam 2019** (*wykład*)

przed uzyskaniem stopnia doktora:

- **Klimczak D** (*autor prezentujący*), Tomaniak M, Tovar MN, Daemen J, JWilschut JJ, de Jaegere P, Zijlstra F, Van Mieghem N, Diletti R. Re-infarction and mortality after STEMI in octogenarian population. **TCT 2017, Denver**, TCT-247, Journal of the American College of Cardiology 70(18):B102-B103 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1135 (*prezentacja ustna*)
- Tomaniak M, **Klimczak D** (*autor prezentujący*), Tovar MN, Daemen J, JWilschut JJ, de Jaegere P, Zijlstra F, Van Mieghem N, Diletti R. Impact of incomplete revascularization in either diabetic and non-diabetic patients presenting with STEMI and multi-vessel disease. **TCT 2017, Denver**, TCT-508, Journal of the American College of Cardiology 70(18): B210-B211 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.624 (*prezentacja ustna*)
- Tomaniak M, **Klimczak D**, Tovar MN, Daemen J, JWilschut JJ, de Jaegere P, Zijlstra F, Van Mieghem N, Diletti R. Revascularization strategies in STEMI patients with multivessel disease and high risk of stent restenosis 2-year clinical outcomes. **TCT 2017, Denver**, TCT-469, Journal of the American College of Cardiology 70(18):B194 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.581 (*prezentacja ustna*)
- Tomaniak M, **Klimczak D**, Tovar MN, Daemen J, JWilschut JJ, de Jaegere P, Zijlstra F, Van Mieghem N, Diletti R. Impact of stent thrombosis and non-stent-related re-infarction in patients with previous ST-segment elevation myocardial infarction. **TCT 2017, Denver**, TCT-635, Journal of the American College of Cardiology 70(18):B280 B281 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.884 (*prezentacja ustna*)
- **Klimczak D** (*autor prezentujący*), Pilecki T, Zochowska D, Wirkowska A, Kuch M, Paczek L. The expression of microRNA-21 and microRNA-155 correlates with nocturnal hypertension in chronic kidney disease patients. 54th European Renal Association – European Dialysis

and Transplant Association, **ERA-EDTA Congress 2017, Madrid**, MP105 Nephrology Dialysis Transplantation 32(suppl_3):iii465-iii465 DOI: 10.1093/ndt/gfx163.MP105 (*prezentacja plakatu*)

- **Klimczak D** (*autor prezentujący*), Pilecki T, Zochowska D, Wirkowska A, Kuch M, Paczek L. 24-hour pulse pressure and nocturnal hypertension correlate with target organ damage in chronic kidney disease patients. 54th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, **ERA-EDTA Congress 2017, Madrid**, MP126, Nephrology Dialysis Transplantation 32(suppl_3):iii473-iii474 DOI: 10.1093/ndt/gfx163.MP126 (*prezentacja plakatu*)
- **Klimczak D** (*autor prezentujący*), Pilecki T, Zochowska D, Wirkowska A, Kuch M, Paczek L. Plasma microRNA-155 as biomarker of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients. Preliminary study. **ESC Heart Failure Congress, 2017, Paris**. P1071 European Journal of Heart Failure (2017) 19 (Suppl. S1), 256 (*prezentacja plakatu*)
- Mucha K, Florczak M, Foronczewicz B, Cieciora T, **Klimczak D**, Raczyńska A, Mulka M, Pączek L. Clinical markers of IgA nephropathy. **53rd European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA Congress 2016, Vienna** (*prezentacja plakatu*)
- Tomaniak M, Głowczyńska R, Galas M, Ołdakowska-Jedynak U, Kędzierski P, **Klimczak D**, Krawczyk M, Opolski G. Comparison of the five formulas of adjusting QT interval for the heart rate in patients with cirrhosis qualified for liver transplantation. **XVIII International Congress of the Polish Cardiac Society, Poznań, Poland, 2014**, Kardiologia Pol. 72 (*prezentacja plakatu*)
- **Klimczak D** (*autor prezentujący*), Borowiecka E, Pruszczyk P. Does infection influence the prognosis of patients hospitalized due to chronic heart failure exacerbation? – prospective study. **XVII International Congress of the Polish Cardiac Society, Wrocław, Poland, 2013**, Kardiologia Pol. 71 (*prezentacja ustna*)
- **Klimczak D** (*autor prezentujący*), Wołodkiewicz-Donimirska M, Dudzińska K, Borkowski T, Radziszewski P, Borowiecka E, Pruszczyk P. Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów poddanych operacjom urologicznym. **18th Scientific Congress of Polish Society of Urology, Jachranka, 2013** Cent European J Urol 2013; suppl. (*prezentacja ustna*)

- Rudnicka E, Kunicki M, **Klimczak D**, Radowicki S. The androgens and 17-hydroxyprogesterone concentrations and menstrual pattern in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)”, **5th Special Scientific Meeting. Update on PCOS: focus on metabolic and cardiovascular risk, Kraków, Poland, October 1-3, 2009** (*prezentacja ustna*)

Organizacja Konferencji:

Współorganizator i Przewodnicząca Sesji Klubu Młodych Nefrologów, Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Rzeszów 2021.

VII. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej

A. Staże zagraniczne

- 2019 - University Medical Center Utrecht, Department of Cardiology Utrecht, Holandia – staż naukowy (3 miesiące)
- 2018 - 2019 - Erasmus University Medical Center, Thoraxcenter, Department of Cardiology - Heart Failure and Heart Transplantation Rotterdam, Holandia - staż kliniczno-naukowy (11 miesięcy)
- 2017 - Erasmus University Medical Center, Thoraxcenter, Rotterdam, Holandia - staż naukowy (2 miesiące)
- 2015 - Ivey Business School, Western University, London, Ontario, Kanada – program szkoleniowy (2 tygodnie)
- 2012 - Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, Niemcy - studia w ramach programu Erasmus (6 miesięcy)
- 2012 - Arcispedale Sant'Anna, L'universita degli Studi di Ferrara, Włochy - staż kliniczny (1 miesiąc)
- 2010 - Landeskrankenhaus Innsbruck - Universitätskliniken, Universitätsklinik für Innere Medizin IV - Nephrologie und Hypertensiologie,, Innsbruck, Austria - staż kliniczny (1 miesiąc)

B. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach

- Young Nephrologists' Platform (YNP) of European Renal Association (ERA) - **Przedstawiciel Polski w YNP 2020 – 2022**
- Klub Młodych Nefrologów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego - **Członek Zarządu 2019 - 2022.**
- Klub 30 PTK - sekcja PTK zrzeszająca młodych polskich kardiologów, którzy osiągnęli znaczący dorobek naukowy przed 35 rokiem życia – członek od 2020 r.
- EURECA-m - EUropean REnal and CARdiovascular Medicine (European Renal Association Working Group) – członek od 2019 r.
- European Society of Cardiology (ESC)
- Heart Failure Association of ESC (HFA)
- Heart Failure Specialists of Tomorrow (HOT) of HFA, następnie *HFA Young*
- European Renal Association (ERA)
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK)
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN)

C. Nagrody i wyróżnienia

2020 - Nagroda Zaufania „Złoty Otis” 2020 za debiut naukowy

2019 - stypendysta Naczelnej Rady Lekarskiej

2018 - stypendysta programu PROM Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej

2015 - 2018 - Stypendium Rektora WUM dla najlepszych doktorantów

2015 - Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego - Laureat programu Transformation.doc

Nagrody Rektora WUM III stopnia za publikacje naukowe:

2021- *Impact of renal function on clinical outcomes after PCI in ACS and stable CAD patients treated with ticagrelor: a prespecified analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial*, *Clin Res Cardiol*. 2020 Jan 10. doi: 10.1007/s00392-019-01586-9.

2020 - *The association between cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy in the era of antiviral valganciclovir prophylaxis*, *Transplantation*. 2020 Jul;104(7):1508-1518

2020 - *Longitudinal patterns of NT-proBNP, troponin T and CRP in relation to the dynamics of echocardiographic parameters in heart failure patient*, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):1005-1012. doi: 10.1093/ehjci/jez242

Prace naukowe wyróżnione na konferencjach:

- *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mir-126-3p as biomarkers of nocturnal and resistant hypertension in CKD patients* Cadionephrology 2019, Rome 12-14th March 2019 –
Wyróżnienie
- *The expression of microRNA-21 and microRNA-155 correlates with nocturnal hypertension in chronic kidney disease patients*, ERA-EDTA Congress Madrid, Spain 2017
– Wyróżniony przez Young Nephrologists' Platform of ERA-EDTA
- *The assessment of cardiovascular complications in patients subjected to urological surgery – prospective observation*, 18th Scientific Congress of Polish Society of Urology 2013 - Nominacja do nagrody
- *Are perioperative risk scores P-possum and Lee Index corresponding with cardiovascular risk assessed with the use of noninvasive vascular examinations – intima media thickness, pulse wave velocity, ankle-brachial index?* The 27th Students' Conference on Cardiology, Gdańsk, 2013 – Pierwsza nagroda
- *Does acute infection influence long-term survival in patients hospitalized due to chronic heart failure exacerbation?* The 8th International Students' Conference On Cardiology, Zabrze 2013 – Druga nagroda

D. Funkcja recenzenta w czasopismach z listy JCR

- *Transplantation*
- *Polish Archives of Internal Medicine (Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej)*
- *Plos One*
- *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*
- *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*
- *Scandinavian Cardiovascular Journal*

Dominika Klimczak-Tomaniak
(podpis wnioskodawcy)