

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko

Adam Sokal

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

- Lekarz medycyny – Akademia Medyczna w Łodzi (aktualnie Łódzki Uniwersytet Medyczny) Wydział Lekarski, dyplom nr L11933/11846/1991 z dnia 16.09.1991
- Magister – Uniwersytet Łódzki Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, dyplom nr 6907 z dnia 23.06.1993
- Doktor nauk biologicznych w zakresie biofizyki – Uniwersytet Łódzki Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, nadany uchwałą Rady Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi z dnia 25.02.1997 na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Transport S-koniugatów glutationu przez błonę krwinki czerwonej” oraz złożonych egzaminów
- Specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych – Centrum Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, dyplom nr 29527/6/I//1999 z dnia 28.04.1999
- Specjalista w dziedzinie kardiologii – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, dyplom nr 0748/2004.2/40 z dnia 17.11.2004

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

- 14.10.1991-28.02.1994 – Akademia Medyczna w Łodzi (obecnie Łódzki Uniwersytet Medyczny), Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
- 01.10.1993-30.09.2000 – Uniwersytet Łódzki, Instytut Biofizyki
- 01.03.1994-30.09.2000 – Wojewódzki Szpital Zespolony im. M. Kopernika w Łodzi, Oddział Kardiologii
- 01.10.2000-6.11.2000 – Śląska Akademia Medyczna (obecnie Śląski Uniwersytet Medyczny) I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii w Zabrze (obecnie Oddział Kliniczny Kardiologii Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii SUM)
- 07.11.2000-nadal – Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze, Oddział Kliniczny Kardiologii Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii

4. Przebieg kariery zawodowej

Po ukończeniu szkoły średniej w roku 1985 podjąłem studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi (obecnie Łódzki Uniwersytet Medyczny). W celu rozszerzenia wiedzy w zakresie nauk podstawowych, po ukończeniu 2. roku studiów medycznych, za zgodą Dziekana Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego podjąłem dodatkowe studia w zakresie Biologii ze specjalnością Biologia Molekularna. Po ukończeniu 2. roku studiów Biologicznych, z uwagi na uzyskiwane dobre wyniki, kontynuowałem studia na Wydziale Biologii w ramach indywidualnego toku studiów. W roku 1991 ukończyłem studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi, uzyskując 16.09.1991 r. tytuł Lekarza Medycyny. Po zakończeniu studiów medycznych podjąłem pracę w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Akademii Medycznej w Łodzi, kontynuując studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Łódzkiego i przygotowując w ramach Katedry Biofizyki Molekularnej Instytutu Biofizyki pracę magisterską. Po obronie pracy magisterskiej 23 czerwca 1993 r. uzyskałem dyplom Magistra Biologii w zakresie Biologii Molekularnej. We wrześniu 1993 r. rozpocząłem pracę naukowo-dydaktyczną w Katedrze Biofizyki Molekularnej Instytutu Biofizyki Uniwersytetu Łódzkiego w wymiarze ½ etatu na stanowisku asystenta, podejmując przygotowanie rozprawy doktorskiej. W lutym 1994 r., po zakończeniu pracy w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Akademii Medycznej w Łodzi, podjąłem pracę na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Łodzi, rozpoczynając specjalizację z Chorób Wewnętrznych, którą ukończyłem 28.04.1999, uzyskując tytuł Specjalisty Chorób Wewnętrznych. W lutym 1997 r. obroniłem rozprawę doktorską: „Transport S-koniugatów glutationu przez błonę krwinki czerwonej”, uzyskując tytuł doktora nauk biologicznych. Po obronie pracy doktorskiej kontynuowałem pracę naukowo-dydaktyczną w Instytucie Biofizyki Uniwersytetu Łódzkiego w ramach ½ etatu adiunkta do czerwca 2000 r. Efektem badań prowadzonych w ramach przygotowywanej rozprawy doktorskiej był cykl prac poświęcony antyoksydacyjnej roli glutationu i transportu S-koniugatów glutationu, za który dwukrotnie: w roku 1997 i 1999 uzyskałem wraz z zespołem nagrodę zespołową Rektora Uniwersytetu Łódzkiego. W październiku 2000 r. rozpocząłem pracę w I Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii, początkowo jako pracownik Śląskiej Akademii Medycznej (aktualnie Śląski Uniwersytet Medyczny), a następnie jako asystent Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze. W początkowym okresie pracy w Śląskim Centrum Chorób Serca kontynuowałem, we współpracy z Uniwersytetem Łódzkim, rozpoczęte wcześniej badania nad znaczeniem reaktywnych form tlenu w cytotoksyczności kardiomiocytów, których efektem był cykl prac poświęconych temu zagadnieniu.

Jednocześnie, wraz z zespołem Oddziału Klinicznego Kardiologii Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii SUM rozpocząłem prace badawcze w zakresie nowoczesnych metod optymalizacji terapii resynchronizującej. Efektem badań był cykl prac nagrodzony przez Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Oprócz wcześniej wspomnianych, moje zainteresowania badawcze w tym okresie dotyczyły zagadnień związanych ze znaczeniem markerów biochemicznych

w leczeniu chorób serca. Pierwsza z prac w tym obszarze badawczym została w dużej części wykonana we współpracy z prof. Markiem Radomskim z Texas Heart Institute. Pozostałe dwie publikacje powstały we współpracy z Katedrą i Zakładem Farmakologii SUM w Zabrze.

5. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

A) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Biomarkery w chorobach serca

B) Cykl 3 publikacji – łączny IF cyklu = 8,578; MNiSW = 74

1. Sokal A, Zembala M, Radomski A, Kocher A, Pacholewicz J, Los J, Jedrzejczyk E, Zembala M, Radomski M. A differential release of matrix metalloproteinases 9 and 2 during coronary artery bypass grafting and off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 May;137(5):1218-24. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.11.004. IF: 3,063; MNiSW: 24
2. Sokal A, Lenarczyk R, Kowalski O, Mitrega K, Pluta S, Stabryła-Deska J, Streb W, Urbanik Z, Krzeminski TF, Kalarus Z. Prognostic value of collagen turnover biomarkers in cardiac resynchronization therapy: A subanalysis of the TRUST CRT randomized trial population. *Heart Rhythm.* 2016 May;13(5):1088-95. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.12.036. IF: 4,825; MNiSW: 35
3. Sokal A, Wójcik S, Pruszkowska P, Kowalski O, Lenarczyk R, Liberska A, Mazurek M, Pluta S, Kalarus Z. Ferritin as a potential biomarker of efficacy of treatment of atrial fibrillation - preliminary report. *Postępy Hig Med Dosw* 2017; 71 : 876-880; DOI: 10.5604/01.3001.0010.5267. IF (2016): 0,690; MNiSW: 15

C) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Celem projektu naukowego: „Biomarkery w chorobach serca” była ocena przydatności określonych biomarkerów w ocenie rokowania i skuteczności terapii interwencyjnych oraz ocenie stopnia agresywności tej terapii w wybranych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nazwą biomarker określa się wynik niemal każdego pomiaru stanowiący odbicie interakcji pomiędzy układem biologicznym a potencjalną ekspozycją, która może być biologiczna, fizyczna lub chemiczna. Pomiar może dotyczyć parametrów czynnościowych i fizjologicznych, biochemicznych, również na poziomie komórkowym oraz interakcji molekularnych. W węższym sensie (definicja Narodowego Instytutu Zdrowia; NIH) biomarker jest „cechą”, która może być obiektywnie mierzona lub szacowana i stanowi wskaźnik prawidłowych procesów biologicznych, procesów patologicznych lub odpowiedzi na interwencję terapeutyczną. W szczególności biomarkerami są wszelkie substancje biochemiczne (białka, peptydy, polisacharydy lub inne substancje niskocząsteczkowe) spełniające kryteria podane w powyższej definicji. W podanym cyklu prac określenie biomarker odnosi się do substancji

biochemicznych (enzymów i peptydów oraz białek regulatorowych i transportowych), których stężenie jest wskaźnikiem omawianych procesów patologicznych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i odpowiedzi na terapię.

W pierwszej z omawianych prac: *„A differential release of matrix metalloproteinases 9 and 2 during coronary artery bypass grafting and off-pump coronary artery bypass surgery”* ocenie poddano wartość wskaźnikową osoczowej aktywności metalloproteiny 2 i 9 (MMP-2 i MMP-9) w procedurach kardiochirurgicznych z użyciem krążenia pozaustrojowego i bez niego. Krążenie pozaustrojowe jest powiązane z systemową aktywacją zapalną. Celem badania był pomiar zarówno MMP-2, jak i MMP-9 w osoczu oraz mięśniu sercowym pacjentów poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z i bez użycia krążenia pozaustrojowego. Do badania włączono 20. pacjentów poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z użyciem krążenia pozaustrojowego i 20. pacjentów operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego. W obu przypadkach krew pobierano w 7. ekwiwalentnych punktach czasowych w trakcie i do 12. godzin po zakończeniu procedury. Próbkę mięśnia sercowego pobierano przed rozpoczęciem i po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, a w przypadku zabiegów bez użycia krążenia po pobraniu materiału żylnego i po zakończeniu wykonania zespożeń. W pomiarze stężenia metalloproteiny 2 i 9 wykorzystano technikę zymografii, a stężenie tkankowych inhibitorów metalloproteiny 1 i 2 (TIMP-1 i TIMP-2) oraz osoczowej mieloperoxydazy (MPO) oceniano metodą ELISA. W pracy wykazano, że aktywność osoczowa MMP-9 wzrasta 700-900-krotnie w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów operowanych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego. Wzrostowi aktywności MMP-9 w osoczu towarzyszył istotny wzrost aktywności MMP-9 w próbkach pobranych po zakończeniu krążenia. Niewielki, ale istotny wzrost osoczowej aktywności MMP-2 obserwowany był w obu typach zabiegów. Stężenia zarówno TIMP-1, jak i TIMP-2 wzrosły w obu typach zabiegów w stopniu niepozwalającym na zrównoważenie wzrostu aktywności MMP-9 w trakcie zabiegu z użyciem krążenia pozaustrojowego. Wzrost aktywności MMP-9 w osoczu korelował ze stężeniem MPO, co sugeruje, że oba te markery uwalniane były w następstwie aktywacji granulocytów indukowanej krążeniem pozaustrojowym. Najistotniejszym wynikiem omawianej pracy było wykazanie, że osoczowe stężenia MMP-9 ulegają znacznemu podwyższeniu u pacjentów leczonych z użyciem krążenia pozaustrojowego. Zmiany osoczowego stężenia MMP-9 mogą być bardzo czułym markerem systemowej reakcji zapalnej indukowanej przez krążenie pozaustrojowe. Mogą one również odgrywać istotną rolę w łańcuchu zjawisk patologicznych odpowiedzialnych za negatywne klinicznie skutki krążenia pozaustrojowego.

W drugiej z prac włączonych do cyklu: *„Prognostic value of collagen turnover biomarkers in cardiac resynchronization therapy: A subanalysis of the TRUST CRT randomized trial population”* oceniono znaczenie wybranych markerów stanu zapalnego i markerów obrotu kolagenu na rokowanie u pacjentów z niewydolnością krążenia poddanych terapii resynchronizującej (CRT).

Terapia resynchronizująca jest uznanym sposobem leczenia chorych z niewydolnością krążenia i szerokim zespołem QRS. Niestety, istotny odsetek pacjentów poddanych terapii resynchronizującej nie odpowiada na leczenie. Sugerowano, że szereg biomarkerów zarówno echokardiograficznych, jak i biochemicznych może znaleźć zastosowanie w selekcji chorych, którzy powinni odpowiedzieć na terapię resynchronizującą. Przed podjęciem przez nasz zespół tego zagadnienia, wartość rokownicza markerów degradacji kolagenu nie była jednoznacznie zdefiniowana. Celem omawianej pracy była ocena wartości rokowniczej wyjściowego osocznego stężenia produktów degradacji kolagenu, takich jak: N-końcowy fragment prokolagenu I (PINP) i N-końcowy fragment prokolagenu III (PIIINP) oraz NT-proBNP, białka C-reaktywnego i metalloproteinaz MMP-2 i MMP-9.

Populacja badana składała się z pacjentów włączonych do badania TRUST-CRT (*Triple Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Therapy Trial*). Próbkę do analizy pozyskano bezpośrednio przed implantacją urządzenia defibrylującego. Poziomu PINP i PIIINP oraz MMP-2 i MMP-9 oznaczono za pomocą komercyjnie dostępnych testów ELISA. Poziomy białka C-reaktywnego i NT-proBNP oznaczono w sposób standardowy. Uzyskane wyniki pozwoliły na stwierdzenie, że niski poziom jednego z analizowanych biomarkerów: PIIINP był zarówno predyktorem pozytywnej odpowiedzi echokardiograficznej, jak i przeżywalności (obok NT-proBNP). Ponadto wykazano, że PIIINP i NT-proBNP mają addytywne znaczenie prognostyczne w ocenie ryzyka śmiertelności pacjentów leczonych za pomocą CRT. Osoczowe PIIINP może więc być znaczącym biomarkerem pozwalającym na wyselekcjonowanie pacjentów mogących pozytywnie odpowiedzieć na terapię resynchronizującą.

Tematem trzeciej z omawianych prac: „*Ferritin as a potential biomarker of efficacy of treatment of atrial fibrillation – preliminary report*” była ocena wartości ferrytyny jako markera skuteczności inwazyjnego leczenia migotania przedsionków. Ferrytyna jest znanym biomarkerem gospodarki żelazowej. Jest ona również biomarkerem stanu zapalnego. Lokalna i systemowa reakcja zapalna jest uważana za jeden z mechanizmów odpowiadających za inicjację i podtrzymywanie migotania przedsionków (AF). Celem omawianej pracy była ocena przydatności zarówno białka C-reaktywnego (hs-CRP) jak i ferrytyny w ocenie skuteczności leczenia inwazyjnego migotania przedsionków z wykorzystaniem krioabblacji. Do badania włączono 40. pacjentów poddanych krioabblacji napadowego migotania przedsionków. Okres obserwacji po zabiegu wynosił 6 miesięcy. Skuteczność abblacji zdefiniowano jako brak epizodów AF trwających dłużej niż 30 s w dokumentacji chorego w tym okresie lub standardowych zapisach. Stężenia zarówno hs-CRP (metoda latexowa), jak i ferrytyny (metoda immunochemiczna) oznaczane były w sposób standardowy. Pełna skuteczność abblacji w badanej populacji wynosiła 82,5% (nawrót arytmii u 7. z 40. pacjentów). Wykazano, że wyjściowe stężenia hs-CRP i ferrytyny w grupie pacjentów poddawanych krioabblacji w trakcie AF były istotnie wyższe w porównaniu z pacjentami poddawanych abblacji w trakcie rytmu zatokowego. Każdorazowo zabieg abblacji prowadził do wzrostu poziomu zarówno hs-CRP, jak i ferrytyny, jednakże po 7. dniach stężenia obu tych biomarkerów spadały do wartości wyjściowych.

Stężenia hs-CRP w 30. i 90. dniu po ablacji nie były wyższe w grupie pacjentów z nawrotem arytmii w porównaniu z pacjentami bez arytmii. W przeciwieństwie do tego wykazano, że stężenia ferrytyny były istotnie wyższe w 30. i 90. dniu po zabiegu w grupie pacjentów z nawrotem arytmii w porównaniu z pacjentami bez arytmii. Można wobec tego przypuszczać, że podwyższone poziomy ferrytyny będą znacznie czulszym biomarkerem nawrotu migotania przedsionków po zabiegu ablacji niż postulowane dotąd hs-CRP.

Podsumowując należy stwierdzić, że prace włączone do omawianego cyklu pozwoliły na identyfikację 3. potencjalnych biomarkerów mogących znaleźć zastosowanie w ocenie skuteczności i inwazyjności leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego.

6. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych)

A) Aktywności w innych obszarach badawczych

Pozostałe osiągnięcia naukowe zgrupowano w trzech obszarach badawczych:

- i) Antyoksydacyjne znaczenie glutationu i transport S-koniugatów glutationu
- ii) Znaczenie reaktywnych form tlenu dla cytotoxyczności kardiomiocytów
- iii) Optymalizacja terapii resynchronizującej serca

i. Antyoksydacyjne znaczeniu glutationu i transport S-koniugatów glutationu

Glutation jest trójpeptydem powszechnie występującym w komórkach eukariotycznych oraz w erytrocytach. Spełnia on w komórkach trzy istotne funkcje: a) jest buforem redukcyjnym utrzymującym grupy tiolowe białek i peptydów w formie zredukowanej, b) jest substratem dla peroksydazy glutationowej utrzymującej wewnątrzkomórkowe stężenie nadtlenu wodoru i innych nadtlenuków na bezpiecznie niskim poziomie, c) jest substratem dla transferazy glutationowej, która katalizuje koniugacje ksenobiotyków z glutationem w S-koniugaty glutationu w procesie będącym jednym z podstawowych mechanizmów detoksykacyjnych komórek. Aktywny transport zarówno utlenionego glutationu, jak i S-koniugatów glutationu został po raz pierwszy opisany w błonie krwinki czerwonej. Charakterystyka tego transportu wskazywała na istnienie co najmniej dwóch składowych: o wysokim i niskim powinowactwie i odpowiednio niskiej i wysokiej „pojemności”, co sugerowało istnienie dwóch niezależnych transporterów.

Przez długi okres białko transportujące aktywnie S-koniugaty glutationu pozostawało niezidentyfikowane. Jednym z potencjalnych kandydatów był nośnik swoistości antygenowej Rh, którego budowa przypominała typowe transportery błonowe. Prowadzone przez mnie badania wykazały, że transport S-koniugatów glutationu przez błonę krwinki Rnull (pozbawionych białka antygenowego Rh) nie różni się od transportu tych związków przez błonę prawidłowej krwinki, co wyeliminowało białko kompleksu Rh z grona potencjalnych transporterów S-koniugatów glutationu.

Jednocześnie prowadzone prace wskazywały na to, że szereg S-koniugatów glutationu specyficznie stymuluje aktywność ATP-azową błony krwinki czerwonej. Charakterystyka tej stymulacji była zbliżona do charakterystyki uzyskiwanej w badaniach z transportem S-koniugatów glutationu, co sugerowało udział w obu procesach tego samego białka. Jednocześnie wykazałem, że im bardziej hydrofobowa była cząsteczka S-koniugatu, tym większe było powinowactwo do ATP-azy. Uzyskane wyniki wskazywały, że białko odpowiedzialne za aktywność ATP-azową zależną od S-koniugatów glutationu preferuje substraty rozpuszczone w błonie komórkowej krwinki czerwonej. W przypadku potwierdzenia tożsamości ATP-azy z transporterem, implikowałoby to specyficzny mechanizm działania transportera polegający na przetrzucaniu cząsteczki z wewnętrznej do zewnętrznej warstwy błony komórkowej w sposób przypominający działanie aktywnego transportera fosfolipidów błonowych, tzw. flipazę.

Po identyfikacji, przez innego z członków zespołu moich ówczesnych współpracowników, białka MRP-1 jako transportera odpowiedzialnego za składową o wysokim powinowactwie wykazałem, że rozsprzęgacze fosforylacji oksydacyjnej DNP i FCCP stymulują tę składową transportu, nie będąc jednocześnie substratami transportera. Obserwacja ta sugerowała elektrogeny charakter transportu S-koniugatów glutationu i wspierała hipotezę mechanizmu flipazowego.

Kolejna praca potwierdziła fakt interakcji S-koniugatów glutationu z błoną komórkową, co wykazano za pomocą techniki gaszenia fluorescencji 1-(4-trimetylammoniumphenyl)-6-phenyl-1,3,5-hexatrienu. Ponadto, S-koniugaty glutationu zwiększały ekspozycję fosfatydyloseryny na zewnętrznej powierzchni błony komórkowej i indukowały echinocytozę erytrocytów. Uzyskane wyniki wskazywały jednoznacznie na interakcje S-koniugatów glutationu z flipazą, nie pozwalały jednak na identyfikację jej jako białka transportującego te związki.

Wyniki badań z omawianego zakresu tematycznego zostały opublikowane w cyklu publikacji wymienionych poniżej o łącznym IF: 4,886 i punktacji MNiSW: 36

1. Sokal A, Bartosz G. Normal transport of glutathione S-conjugates in erythrocytes of a patient with the Rhnull phenotype. *Cell Biol Int.* 1995 Sep;19(9):803-5. PMID: 7581231; IF: 1,067; MNiSW: 10
2. Sokal A, Walkowiak B, Kałuzna A, Król K, Cieślak M, Rychlik B, Sychowski R, Bartosz G. Stimulation of erythrocyte membrane Mg(2+)-ATPase activity by glutathione S-conjugates. *Biochem Mol Biol Int.* 1995 Sep;37(1):73-9. PMID: 8653090; IF: 0,596; MNiSW: 3
3. Sokal A, Bartosz G. Uncouplers of mitochondrial oxidative phosphorylation are not substrates of the erythrocyte glutathione-S-conjugate pump. *Arch Biochem Biophys.* 1998 Jan 1;349(1):113-21. PMID: 9439589; IF: 2,497; MNiSW: 20
4. Sokal A, Pułaski L, Rychlik B, Fortuniak A, Bartosz G. Is the glutathione S-conjugate pump a flippase? *Biochem Mol Biol Int.* 1998 Jan;44(1):97-105. PMID: 9503152; IF: 0,792; MNiSW: 3

ii. Znaczenie reaktywnych form tlenu dla cytotoksyczności kardiomiocytów

Liczne dowody wskazują na udział reaktywnych form tlenu (ROS – *Reactive Oxygen Species*) w patomechanizmie śmierci komórek mięśnia sercowego indukowanej przez różnorodne czynniki kardiotoksyczne. Identyfikacja źródeł ROS odpowiedzialnych za uszkodzenie kardiomiocytów oraz identyfikacja specyficznych antyoksydantów o działaniu kardioprotekcyjnym może w istotny sposób przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia chorób serca.

Wykonanie prac badawczych w tym obszarze tematycznym było możliwe dzięki implementacji dwóch opisanych wcześniej unikatowych technik badawczych: izolacji dorosłych kardiomiocytów szczurzych oraz pierwotnej hodowli w pełni integralnych (posiadających zdolność samoistnego i indukowanego skurczu) noworodkowych kardiomiocytów szczurzych wraz z ich adaptacją do potrzeb indywidualnych modeli eksperymentalnych. Opisanie techniki są szczególnie wymagające metodycznie i zgodnie z moją wiedzą były stosowane w Polsce jedynie w dwóch ośrodkach: Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego w Warszawie i w Instytucie Biofizyki Uniwersytetu Łódzkiego.

W pierwszej z opublikowanych prac oceniano protekcyjny wpływ nitroksydów na uszkodzenie błony komórkowej kardiomiocyta indukowane przez antracykliny. Chemioterapeutyki antracyklinowe są powszechnie stosowane w leczeniu chorób nowotworowych. Jedną z najistotniejszych barier w ich stosowaniu jest kardiotoxycyżność. Z uwagi na swoją lipofilność, antracykliny wiążą się z błonami komórkowymi. Uważa się, że interakcje na poziomie błony komórkowej w istotnym stopniu odpowiadają za kardiotoxycyżność tych chemioterapeutyków. W omawianej pracy udowodniono, że nitroksydy: pirolina i pirolid zapobiegają zmniejszeniu płynności błony komórkowej indukowanemu przez antracykliny: doxorubicynę i akklarubicynę. Wyniki te stanowią istotny wkład w wiedzę na temat mechanizmów cytotoxycyżności antracyklin i mogą umożliwić w przyszłości stworzenie skutecznych strategii kardioprotekcyjnych.

Tematem kolejnej pracy w omawianym obszarze było znaczenie wewnątrzkomórkowego stężenia zjonizowanego wapnia w kardiomiocytach dla powstawania reaktywnych form tlenu. W pracy tej, wykonanej z wykorzystaniem pierwotnych hodowli kardiomiocytów szczurzych, wykazano, że wzrost stężenia wapnia w kardiomiocytach (uzyskany z użyciem specyficznego jonoforu A23187) indukuje produkcję ROS i w konsekwencji ma działanie cytotoxycyżne. Uzyskane wyniki pozwoliły również na ustalenie, że źródłem ROS były mitochondria oraz lipooksygenaza i cyklooksygenaza kardiomiocytów. Najważniejszą wartością omawianej pracy jest wykazanie, że wzrost stężenia wapnia stymuluje powstawanie ROS również w warunkach normoksemicznych, co pozwala na postulowanie znaczenia tego zjawiska dla innych niż niedokrwienne mechanizmów kardiotoxycyżnych.

Ocena znaczenia ROS w mechanizmie kardioprotekcyjnego działania 2,3-butanedione monoxymu (BDM) była tematem kolejnej pracy w omawianym obszarze. Wcześniejsze prace w modelu izolowanego serca sugerowały, że BDM ma silne właściwości kardioprotekcyjne w modelu uszkodzenia mięśnia sercowego generowanego przez niedokrwienie/reperfuzję. Ponieważ reaktywne formy tlenu są uznanym mediatorem uszkodzeń reperfuzyjnych, zahamowanie cytotoxycyżności indukowanej przez kwas hypochlorowy (wydzielany przez aktywowane granulocyty) i nadtlenuk tert-butylu przez BDM pozwoliłoby na identyfikację mechanizmu działania kardioprotekcyjnego tego związku. Uzyskane wyniki nie potwierdziły hipotezy, zakładającej antyoksydacyjne działanie BDM. W zastosowanym modelu BDM, w przeciwieństwie do tradycyjnych antyoksydantów, takich jak: glutation i melatonina, nie poprawiał przeżywalności hodowanych kardiomiocytów szczurzych poddanych stresowi oksydacyjnemu. Uzyskane wyniki sugerują, że kardioprotekcyjne działanie BDM udowodnione w badaniach z użyciem izolowanego serca nie jest konsekwencją jego potencjalnych właściwości antyoksydacyjnych.

Wyniki badań z omawianego zakresu tematycznego zostały opublikowane w cyklu prac wymienionych poniżej o łącznym IF: 4,083 i punktacji MNiSW: 52

1. Koceva-Chyła A, Sokal A, Kania K, Gwoździński K, Józwiak Z. The nitroxides pirolin and pirolid protect the plasma membranes of rat cardiomyocytes against damage induced by anthracyclines. *Cell Mol Biol Lett.* 2003;8(1):171-7. PMID: 12655371, IF: 0.455; MNiSW: 10
2. Przygodzki T, Sokal A, Bryszewska M. Calcium ionophore A23187 action on cardiac myocytes is accompanied by enhanced production of reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta.* 2005 Jun 10;1740(3):481-8. Epub 2005 Apr 9. PMID: 15949718, IF: 2,382; MNiSW: 32
3. Przygodzki T, Lapshina E, Zavadnik I, Sokal A, Bryszewska M. 2,3-Butanedione monoxime does not protect cardiomyocytes under oxidative stress. *Cell Biochem Funct.* 2006 Sep-Oct;24(5):413-8. PMID: 16142696, IF: 1,246; MNiSW: 10

iii. Optymalizacja terapii resynchronizującej serca

W ostatnich dwóch dekadach terapia resynchronizująca serca (CRT) z eksperymentalnej techniki stymulacji stała się uznaną metodą leczenia pacjentów z niewydolnością serca, upośledzoną funkcją skurczową i szerokimi zespołami QRS. Pomimo ciągłego postępu, odsetek pacjentów pozytywnie odpowiadających na terapię resynchronizującą pozostaje stały i waha się pomiędzy 70-80%. Wykazano, że terapia resynchronizująca może w pewnych grupach pacjentów pogarszać rokowanie. Jednocześnie pewne populacje pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z resynchronizacji, nie są objęte wskazaniami z powodu braku dowodów na skuteczność tej terapii w tych grupach. Do tej kategorii można, oprócz wielu innych, zaliczyć pacjentów zależnych od dożylnych wlewów diuretyków i leków inotropowych, którzy spełniają pozostałe kryteria pozwalające na zastosowanie leczenia resynchronizującego. Celem omawianego cyklu publikacji była identyfikacja grup pacjentów, nie objętych aktualnym zakresem wskazań a mogących odnieść korzyść z terapii resynchronizującej oraz ocena skuteczności nowych metod stymulacji resynchronizującej.

Pierwsze dwie prace omawianym obszarze: „*Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study*” i „*Triple-site versus standard cardiac resynchronization therapy study (TRUST CRT): clinical rationale, design, and implementation*” dotyczą stymulacji wielopunktowej z zastosowaniem dwóch elektrod umiejscowionych w dwóch odgałęzieniach zatoki wieńcowej, w których potencjalnie można oczekiwać dobrej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą (*Multi-Vein stimulation*). Jednoczasowa stymulacja mięśnia lewej komory z dwóch punktów prowadzi do pobudzenia większego obszaru mięśnia i mogłaby przyczynić się do poprawy odpowiedzi mechanicznej na resynchronizację. Wyniki pierwszej z opublikowanych prac wydają się potwierdzać tę hipotezę. Praca miała charakter retrospektywny, włączono do niej 27. pacjentów, u których implantowano układ resynchronizujący z dwoma elektrodami lewokomorowymi (TriV). Grupę kontrolną stanowiło 27. pacjentów z klasycznym układem resynchronizującym (BiV). Pacjenci z implantowanym układem 3-elektrodowym (TriV) charakteryzowali się znacznie większą poprawą

czynnościową opisywaną przez niższą klasę NYHA, wyższe maksymalne zużycie tlenu (pVO_2) i dłuższy dystans marszu 6-minutowego (6MWT). Wykazywali się oni jednocześnie większą poprawą w zakresie parametrów echokardiograficznych. Badanie opisane w omawianej publikacji było badaniem nierandomizowanym. Druga z włączonych do cyklu publikacji obejmuje projekt badania randomizowanego, mającego na celu weryfikację wcześniejszych wyników. Późniejsze prace, wykonane również w obrębie naszego zespołu, wykazały, że stymulacja wielopunktowa lewej komory uzyskana z zastosowaniem dwóch elektrod nie wykazuje przewagi nad stymulacją z optymalnie umiejscowionej elektrody.

Wprowadzenie do zastosowania klinicznego wielopunktowych elektrod lewokomorowych stworzyło nadzieję na poprawę wyników terapii resynchronizującej poprzez zastosowanie stymulacji wielopunktowej lewej komory z kilku odległych punktów zlokalizowanych wzdłuż długiej osi serca na jednej wielopunktowej elektrodzie lewokomorowej (*MultiSPOT stimulation*). Pierwotne dane uzyskane przez Pappone i wsp. oraz Zanona i wsp. wydawały się wspierać słuszność takiego podejścia. Zawarte w pracy: *"In Heart Failure Patients with Left Bundle Branch Block Single Lead MultiSpot Left Ventricular Pacing Does Not Improve Acute Hemodynamic Response To Conventional Biventricular Pacing. A Multicenter Prospective, Interventional, Non-Randomized Study"* wyniki wykonanego, z dużym współudziałem naszego zespołu, wielośrodkowego międzynarodowego badania iSPOT, negują jednak przewagę stymulacji wielopunktowej typu MultiSPOT nad stymulacją z optymalnie wybranego punktu. Do badania włączono 24. pacjentów w 7. ośrodkach (w tym dwóch polskich). Bezpośredni (ostrzy) efekt hemodynamiczny oceniano w oparciu o pomiary dp/dt z cewnika wprowadzonego do LV. Pomiary przeprowadzono w zakresie 5. różnych długości odstępu przedsionkowo-komorowego (AV delay), tak aby zminimalizować ewentualny wpływ tego parametru na odpowiedź hemodynamiczną. Stymulacja typu MultiSPOT pozwoliła na uzyskanie efektu synergii jedynie u 3. z 24. włączonych do badania pacjentów. U pozostałych, ostrzy efekt hemodynamiczny był porównywalny do efektu uzyskanego przy stymulacji z optymalnego punktu. Uzyskane wyniki nie pozwalają na rozpowszechnienie tego sposobu stymulacji, jednakże nie negują one możliwości jego zastosowania u wybranych pacjentów. W świetle wyników omawianej pracy wskazujących na znaczenie optymalnego doboru miejsca stymulacji, identyfikacja metody pozwalającej na nieinwazyjną ekstrapolację efektu hemodynamicznego ma kluczowe znaczenie dla skuteczności stymulacji resynchronizującej. Kolejna z włączonych do omawianego cyklu prac: *"Biventricular Paced QRS Area Predicts Acute Hemodynamic CRT Response Better Than QRS Duration or QRS Amplitudes"* poświęcona jest właśnie temu zagadnieniu. Wykazano w niej, że relatywnie łatwo dostępny parametr, jakim jest pole pod krzywą stymulowanego QRS, stanowi bardzo dobry surogat pozytywnej ostrej odpowiedzi hemodynamicznej.

Ostatnia z omawianego obszaru badań praca: *"Efficacy of cardiac resynchronisation therapy in the treatment of end-stage inotrope-dependent heart failure patients"* podejmuje problem skuteczności

leczenia resynchronizującego w populacji pacjentów z krańcową formą niewydolności krążenia zależnych od dożylnych wlewów leków inotropowych i diuretyków. W analizie uwzględniono 11. pacjentów po wielokrotnych nieskutecznych próbach odstawienia leków inotropowych, u których w latach 2006-2011 implantowano układ CRT-D. Średnia szerokość zespołu QRS w badanej populacji wynosiła 190 ± 34 ms, a frakcja wyrzutowa lewej komory LVEF $19 \pm 4\%$. Typowy blok lewej odnogi występował u 6/11 (55%) pacjentów. Po implantacji możliwe było wycofanie leczenia inotropowego. Wszyscy pacjenci zostali wypisani ze szpitala. W okresie obserwacji poszpitalnej, której mediana wynosiła 1,212 (182-2,048) dni, 4. z 11. pacjentów zmarło. W omawianej pracy wykazaliśmy, że pomimo braku jasnych zaleceń w obowiązujących standardach postępowania, implantacja układów resynchronizujących u pacjentów zależnych od wlewów leków inotropowych o klarownych wskazaniach (szeroki zespół QRS, niska LVEF) jest nie tylko bezpieczna, ale również przyczynia się do poprawy stanu pacjentów w stopniu umożliwiającym wypis ze szpitala. Zgodnie z oczekiwaniami rokowanie odległe w tej grupie chorych nie było dobre (śmiertelność 36%).

Wyniki uzyskane w trakcie prowadzonych w ramach omawianego tematu prac badawczych zostały opublikowane w cyklu 5 prac o łącznym IF: 13,865 i MNiSW: 123

1. Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, Pruszkowska-Skrzep P, Sokał A, Szulik M, Zielińska T, Kowalczyk J, Pluta S, Sredniawa B, Musialik-Łydka A, Kalarus Z. Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study. *Int J Cardiol.* 2009 Mar 20;133(1):87-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.009. Epub 2008 Feb 19. PMID: 18242737; IF: 3,469; MNiSW: 20
2. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Pluta S, Sokał A, Kukulski T, Stabryła-Deska J, Woźniak A, Kowalczyk J, Zielińska T, Mazurek M, Streb W, Zembala M, Kalarus Z. Triple-site versus standard cardiac resynchronization therapy study (TRUST CRT): clinical rationale, design, and implementation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Jun;20(6):658-62. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01394.x. PMID: 19635069; IF: 3,703; MNiSW: 24
3. Sterliński M, Sokał A, Lenarczyk R, Van Heuverswyn F, Rinaldi CA, Vanderheyden M, Khalameizer V, Francis D, Heynens J, Stegemann B, Cornelussen R. In Heart Failure Patients with Left Bundle Branch Block Single Lead MultiSpot Left Ventricular Pacing Does Not Improve Acute Hemodynamic Response To Conventional Biventricular Pacing. A Multicenter Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *PLoS One.* 2016 Apr 28;11(4):e0154024. doi: 10.1371/journal.pone.0154024. eCollection 2016. IF: 3,057; MNiSW: 35
4. DE Pooter J, El Haddad M, DE Buyzere M, Aranda HA, Cornelussen R, Stegemann B, Rinaldi CA, Sterlinski M, Sokał A, Francis DP, Jordaens L, Stroobandt RX, VAN Heuverswyn F, Timmermans F. Biventricular Paced QRS Area Predicts Acute Hemodynamic CRT Response Better Than QRS Duration or QRS Amplitudes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017 Feb;28(2):192-200. doi: 10.1111/jce.13132. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27885752; IF: 3,097; MNiSW: 30
5. Sokał A, Jędrzejczyk E, Lenarczyk R, Pluta S, Kowalski O, Pruszkowska P, Mazurek M, Świętkowski A, Kalarus Z. Efficacy of cardiac resynchronisation therapy in the treatment of end-stage inotrope-dependent heart failure patients. *Kardiologia Polska.* 2014;72(9):777-82. doi: 10.5603/KP.a2014.0090. Epub 2014 May 20. PMID: 24846358; IF: 0,539; MNiSW: 15

B) Analiza bibliometryczna

Mój dorobek naukowy (jako pierwszy autor i współautor) obejmuje:

- prace oryginalne pełnotekstowe: 35 w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR)
- opisów przypadków: 1, w tym: 1 w czasopismach z listy Journal Citation Reports
- prac poglądowych: 4
- rozdziały w podręcznikach: 14
- doniesień zjazdowych: 48, w tym 38 z kongresów międzynarodowych
- komentarze redakcyjne: 0
- publikację oryginalną w suplemencie czasopisma zagranicznego z listy JCR: 0

Całkowita punktacja:

Łączny Impact Factor, zgodnie z listą Journal Citation Reports (JCR) wg roku publikacji (bez streszczeń):

74,784; KBN/MNiSW: 874

Liczba cytowań: 363 wg Web of Science oraz 423 wg Scopus

Indeks Hirscha: 11 wg Web of Science oraz 11 wg Scopus

C) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

1. Terapia genowa za pomocą genów kodujących czynniki proangiogenne w modelu niedokrwionej kończyny tylnej u królika. (KBN 3PO5A 02823, 2002-2004) – główny wykonawca.
2. Znaczenie metaloproteinaz przestrzeni pozakomórkowej (MMP) w powstawaniu agregatów płytkowo-leukocytarnych, farmakologia MMP i rola agregatów w patofizjologii choroby wieńcowej. (KBN 2P05B13029, 2005-2007) – główny wykonawca.
3. Rola metaloproteinaz w patogenezie zjawiska oporności na aspirynę u pacjentów z cukrzycą typu II i chorobą niedokrwioną serca. (KBN 2P0514330, 2006-2009) – główny wykonawca.
4. Wykorzystanie teletransmisji danych medycznych w celu poprawy jakości życia chorych z niewydolnością serca i redukcji kosztów ich leczenia – MONITEL-HF. (projekt NCBiR w programie STRATEGMED1; 233221/3/2014; 2014-2016;) – główny wykonawca.
5. Nieinwazyjne monitorowanie w wykrywaniu cichego migotania przedsionków – NOMED-AF. (projekt NCBiR w programie STRATEGMED 2;) – główny wykonawca.

D) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

1. Wyróżnienie w ramach konkursu im. Mozołowskiego dla Młodych Biochemików. XXXI Zjazd Polskiego

Towarzystwa Biochemicznego; Warszawa, 6-8 września 1995

2. Nagroda Zespołowa I stopnia Rektora Uniwersytetu Łódzkiego za cykl prac dotyczących antyoksydacyjnej roli glutationu i transportu S-koniugatów glutationu; Łódź, 14 października 1997
3. Nagroda Zespołowa I stopnia Rektora Uniwersytetu Łódzkiego za cykl prac dotyczących transportu S-koniugatów glutationu i aktywności antyoksydacyjnej; Łódź, 14 października 1999
4. Wyróżnienie dla O. Kowalskiego, J. Prokopczuka, P. Pruszkowskiej-Skrzep., R. Lenarczyka, A. Sokala, Z. Kalarusa za pracę pt.: „Zastosowanie zabiegu angioplastyki balonowej naczyń żylnych w trakcie implantacji stymulatora resynchronizującego” przedstawioną w czasie XIV Wiosennej Konferencji Sekcji Rytmu Serca PTK, Jachranka k. Warszawy, 21-23 kwietnia 2005
5. Zespołowa nagroda II stopnia Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie działalności naukowej za cykl prac dotyczących klinicznego zastosowania terapii resynchronizującej u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca – grudzień 2014 (Średniawa, Lenarczyk, Kowalski, Sokal, Szulik, Boidol, Mazurek, Jędrzejczyk-Patej, Kukułski, Pruszkowska-Skrzep, Stabryła-Deska, Głowacki, Woźniak, Pluta).

E) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

1. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – członek od 2003 r.
2. Sekcja Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – członek od 2003 r
3. Sekcja Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – członek od 2003 r.
4. European Society of Cardiology – członek od 2006 r.
5. European Heart Rhythm Association (EHRA) – członek od 2006 r.
6. Heart Rhythm Society (HRS) – członek od 2010 r.

F) Działalność organizacyjna

1. Członek Komitetu Organizacyjnego i Naukowego IX Konferencji Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego „POLSTIM”; Wisła, 29 maja 2016
2. Członek Zarządu i Skarbnik Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – kadencja 2017-2019

G) Inna działalność szkoleniowo-dydaktyczna

1. Prowadzenie specjalizacji z zakresu kardiologii w latach 2008-2015 w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze dla łącznie 5 lekarzy
2. Prowadzenie praktycznych międzynarodowych szkoleń z zakresu elektrofizjologii i elektroterapii w ramach cyklu „Proceptoship” dla lekarzy ze Słowacji, Łotwy, Niemiec, Czech, Węgier, Hong-Kongu, Turcji
3. Prowadzenie praktycznych szkoleń w modelu zwierzącym z zakresu implantacji kardiostymulatora bezelektrodowego dla lekarzy z Polski, Słowenii i Łotwy
4. Prowadzenie szkoleń w zakresie elektroterapii w ramach Szkoły Elektroterapii Sekcji Rytmu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

K) Szkolenia i staże zagraniczne

1. Cambridge University; Cambridge, Wielka Brytania – 10-17.10.2000
2. Hebrer University in Jerusalem; Izrael; Institute of Live Science, 5-20.08.2002 – Realizacja projektu: *“Cardiotonic peptides from scorpion venom”*
3. A.I. Virtanen Institute; Kuopio, Finlandia – 1.09.2002-31.05.2003
4. Texas Heart Institute; Huston, Stany Zjednoczone, 3-21.07.2005

Miejsce: Zabrze Data: 27.03.2018

Podpis:

