



Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
UCK WUM Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk

Warszawa, 09.07.2024

Ocena osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz aktywności
dydaktyczno-organizacyjnej dr n. med. Sylwii Iwańczyk
w postępowaniu habilitacyjnym prowadzonym w Uniwersytecie Medycznym im
Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

I. Życiorys naukowy i zawodowy Habilitantki.

Dr n. med. Sylwia Iwańczyk ukończyła studia medyczne w 2014 roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Staż podyplomowy odbyła w Szpitalu Klinicznym im Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Od 10.2016 do 06.2020 pracowała jako Doktorant w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego a od 12.2016 do 02.2024 odbywała tam rezydenturę w dziedzinie kardiologii. Od 01.01.2024 r. jest zatrudniona jako Asystent w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Działalność naukowo-kliniczną dr n. med. Sylwia Iwańczyk rozpoczęła podczas II roku studiów w studenckim kole naukowym działającym przy I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Głównym obszarem jej zainteresowań była kardiologia interwencyjna ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania stentów uwalniających lek antyproliferacyjny (ang. drug-eluting stent, DES) drugiej generacji oraz procedur przezskórnego zamknięcia ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej. W kolejnych latach studiów praca naukowa habilitantki skoncentrowała się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania rusztowań bioresorbowalnych (ang. bioresorbable vascular scaffold, BVS) ABSORB BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, US) w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Uczestniczyła w prowadzonym w ośrodku prospektywnym

rejestrze pacjentów leczonych z zastosowaniem BVS, który był częścią międzynarodowego badania ABSORB II.

Posiadane stopnie naukowe i specjalizacje:

- Stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, Rada Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, rok 2021, rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt. "Skuteczność i bezpieczeństwo rusztowań bioresorbowalnych w leczeniu zwężeń na podziale tętnic wieńcowych." Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Aleksander Araszkiwicz.

Rozwój naukowy i zawodowy dr n. med. Sylwii Iwańczyk przebiegał harmonijnie, był związany z ośrodkiem o uznanym w skali kraju statucie naukowym i klinicznym. Kandydatka wnioskuje o nadanie stopnia doktora habilitowanego na podstawie swojego osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz aktywności dydaktyczno-organizacyjnej.

II. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiąca podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Podstawą do wnioskowanie o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego jest osiągnięcie naukowe pod postacią cyklu 5 powiązanych tematycznie naukowych publikacji oryginalnych, w których dr n. med. Sylwia Iwańczyk jest pierwszym autorem. Wszystkie prace przedstawionego cyklu opublikowane zostały w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports i jednocześnie w wykazie czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNSiW).

Osiągnięcie naukowe Habilitantki zostało zatytułowane „*Patogeneza tętniakowatego poszerzenia tętnic wieńcowych oraz wczesna diagnostyka przy wykorzystaniu badań molekularnych, wybranych markerów stanu zapalnego oraz inwazyjnej oceny mikrokrążenia wieńcowego.*” i obejmuje następujące publikacje:

1. **Iwańczyk Sylwia**, Lehmann Tomasz, Cieślewicz Artur, Radziemski Artur, Malesza Katarzyna, Wrotyński Michał, Jagodziński Paweł P., Grygier Marek, Lesiak Maciej, Araszkiwicz Aleksander. Circulating microRNAs in patients with aneurysmal dilatation of coronary arteries. *Exp. Ther. Med.* 2022 : Vol. 23, nr 6, art. 404 [s. 13]. IF: 2.700, MEiN: 40.000
2. **Iwańczyk Sylwia**, Lehmann Tomasz, Cieślewicz Artur, Malesza Katarzyna, Woźniak Patrycja, Hertel Agnieszka, Krupka Grzegorz, Jagodziński Paweł P., Grygier Marek,

Lesiak Maciej, Araszkievicz Aleksander. Circulating miRNA-451a and miRNA-328-3p as potential markers of coronary artery aneurysmal disease. Int. J. Mol. Sci. 2023 : Vol. 24, nr 6, art. 5817 [s. 1-15].

IF: 5.600, MEiN: 140.000

3. **Iwańczyk Sylwia**, Lehmann Tomasz, Cieślewicz Artur, Radziemski Artur, Malesza Katarzyna, Wrotyński Michał, Jagodziński Piotr Paweł, Grygier Marek, Lesiak Maciej, Araszkievicz Aleksander. Involvement of angiogenesis in the pathogenesis of coronary aneurysms. Biomedicines. 2021 : Vol. 9, nr 9, art. 1269 [s. 1-10].

IF: 4.757, MEiN: 100.000

4. **Iwańczyk Sylwia**, Smukowska-Gorynia Anna, Woźniak Patrycja, Grygier Marek, Lesiak Maciej, Araszkievicz Aleksander. Invasive microvascular coronary circulation assessment in patients with coronary artery aneurysmal disease. Pol. Arch. Med. Wew. 2023 : Vol. 133, nr 1, art. 16392 [s. 1-3].

IF: 4.800, MEiN: 200.000

5. **Iwańczyk Sylwia**, Lehmann Tomasz, Grygier Marek, Woźniak Patrycja, Lesiak Maciej, Araszkievicz Aleksander. Serum matrix metalloproteinase-8 level in patients with coronary artery abnormal dilatation. Pol. Arch. Med. Wew. 2022 : Vol. 132, nr 5, art. 16241 [s. 1-3].

IF: 4.800, MEiN: 140.000

Łączna wartość osiągnięcia: IF (według Web of Science) 22,657 oraz liczba punktów MNiSW 620.

Wszystkie wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Prezentowany cykl publikacji jest efektem wieloletniej pracy klinicznej z chorymi hospitalizowanymi w macierzystej jednostce, co podkreśla długoterminowe zaangażowanie naukowo-badawcze i konsekwencję w dążeniu do zaplanowanego celu. Wszystkie prace cyklu odnoszą się do oceny patogenezy oraz diagnostyki tętniakowatego poszerzenia tętnic wieńcowych. Na przeprowadzenie wszystkich badań były uzyskane odpowiednie zgody Komisji Bioetycznej. Wszystkie prace cyklu posiadają odpowiednie oświadczenia współautorów.

1. **Publikacja 1 Iwańczyk Sylwia, Lehmann Tomasz, Cieślewicz Artur, Radziemski Artur, Malesza Katarzyna, Wrotyński Michał, Jagodziński Paweł P., Grygier Marek,**

Lesiak Maciej, Araszkievicz Aleksander. Circulating microRNAs in patients with aneurysmal dilatation of coronary arteries. Exp. Ther. Med. 2022 : Vol. 23, nr 6, art. 404 [s. 13].

IF: 2.700, MEiN: 40.000

Powyższy artykuł powstał w oparciu o wyniki analizy pierwszego etapu projektu badawczego „Identification of micro-RNAs specific for aneurysm dilatation of coronary arteries and determination of their role as regulators of gene expression in the pathomechanism of CAE”.

Cel badania

MikroRNA (miRNA) to krótkie (19-25 nukleotydów), jednoniciowe, niekodujące RNA, które działają w posttranskrypcyjnej regulacji, osiągananej przez degradację RNA i wyciszenie translacji. Ponadto, regulują ekspresję genów poprzez wiązanie się ze specyficznymi miejscami w nieulegającym translacji regionie mRNA 3'. Dane dotyczące znaczenia miRNA w osoczu pacjentów z CAAD pozostają znacznie ograniczone. Ponadto, dostępna wiedza dotyczy głównie pacjentów z chorobą Kawasaki. Celem naszego badania była ocena profilu miRNA w osoczu pacjentów z CAAD i zbadanie potencjału miRNA jako nowego biomarkera choroby.

Metody

Na podstawie koronarografii do analizy włączono 20 kolejnych pacjentów z CAAD (Grupa 1), 20 pacjentów z angiograficznie udokumentowaną CAD (Grupa 2) oraz grupę kontrolną obejmującą 20 pacjentów bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (Grupa 3). Grupę 2 i 3 dobrano do Grupy 1 na podstawie wieku i płci. Wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do koronarografii zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC).

Wyniki

Profil ekspresji miRNA w osoczu Grupy 1 w porównaniu z Grupą 2 i Grupą 3

Przeanalizowano profile ekspresji miRNA w osoczu wszystkich pacjentów za pomocą macierzy miRNA PCR i paneli miRCURY LNA Serum/Plasma Focus PCR Panels, a następnie porównano wyniki pomiędzy trzema badanymi grupami. Ze względu na obecność hemolizy w 3 badanych próbkach ostatecznie do analizy molekularnej włączono 57 pacjentów, 19 z Grupy 1, 18 z Grupy 2 i 20 z Grupy 3.

Porównanie Grupy 1 z Grupą 3

Zidentyfikowano dwadzieścia trzy miRNA, których ekspresja różniła się istotnie między Grupą 1 a Grupą 3 (krotność zmiany (fold change) > 2 i P < 0.05). Na podstawie największej krotności zmiany w Grupie 1 w porównaniu do Grupy 3, wyłoniono osiem potencjalnych markerów CAAD.

Porównanie Grupy 2 z Grupą 3

Porównano ekspresję krążącego miRNA również między Grupą 3 i 2, identyfikując osiem miRNA istotnie różniących się pomiędzy grupami (krotność zmiany > 2 i P < 0.05). Jak powyżej, potencjalne markery CAD wybrano na podstawie największej krotności zmiany.

Porównanie Grupy 1 z Grupą 2

Ostatnie porównanie dotyczyło profilu ekspresji miRNA w osoczu Grupy 2 i Grupy 1, zidentyfikowano siedem miRNA, których ekspresja różniła się istotnie pomiędzy grupami (krotność zmiany > 2 i P < 0.05). Porównanie krążących miRNA charakteryzujących się największą krotnością zmiany w Grupie 1 w porównaniu z Grupą 2.

Autorzy wykonali także wieloczynnikową analizę profilu ekspresji miRNA w Grupie 1 w porównaniu z Grupą 3, budując dwa modele regresji logistycznej. Do pierwszego modelu włączono kliniczne czynniki ryzyka, tj. nadciśnienie tętnicze, cukrzycę oraz niewydolność serca. Na podstawie analizy wyłoniono osiem miRNA, które były niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia tętniaków wieńcowych w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 1).

Tabela 1. Wieloczynnikowa analiza profilu ekspresji miRNA w Grupie 1 w porównaniu z Grupą 3, skorygowana o niewydolność serca, cukrzycę i nadciśnienie.

miRNA	OR^a [95% CI]	P-value
<i>hsa-miR-103a-3p</i>	2.6 [1.3, 3.1]	0.033
<i>hsa-miR-20a-5p</i>	3.2 [1.1, 5.2]	0.049
<i>hsa-miR-107</i>	1.5 [1.1, 2.6]	0.036
<i>hsa-miR-19a-3p</i>	2.7 [1.6, 3.8]	0.009
<i>hsa-miR-19b-3p</i>	1.4 [1.03, 3.8]	0.011
<i>hsa-miR-106b-5p</i>	1.6 [1.1, 2.4]	0.032
<i>hsa-miR-142-5p</i>	2.8 [1.3, 3.9]	0.031
<i>hsa-miR-16-2-3p</i>	9.0 [1.1, 2.9]	0.048

^a Skorygowane o niewydolność serca, cukrzycę i nadciśnienie.

W drugim modelu regresji, do którego włączono palenie, niewydolność nerek i dyslipidemię, zidentyfikowano osiem miRNA, których zwiększona ekspresja była istotnym czynnikiem ryzyka CAAD (Tabela 2).

Tabela 2. Wieloczynnikowa analiza profilu ekspresji miRNA w Grupie 1 w porównaniu z Grupą 3, skorygowana o palenie tytoniu, niewydolność nerek i dyslipidemię.

miRNA	OR ^a [95% CI]	P-value
<i>hsa-miR-103a-3p</i>	9.1 [1.1, 14.1]	0.022
<i>hsa-miR-20a-3p</i>	5.5 [2.8, 7.2]	0.042
<i>hsa-miR-107</i>	3.2 [2.1, 4.3]	0.024
<i>hsa-miR-19a-3p</i>	6.8 [4.2, 8.2]	0.004
<i>hsa-miR-19b-3p</i>	1.2 [1.0, 1.9]	0.004
<i>hsa-miR-106b-5p</i>	4.2 [2.5, 7.2]	0.022
<i>hsa-miR-425-3p</i>	2.6 [1.1, 4.2]	0.048
<i>hsa-miR-339-5p</i>	1.2 [1.0, 2.1]	0.038

^a Skorygowane o palenie, niewydolność nerek i dyslipidemię.

Wnioski

Podsumowując, badanie pokazało, że ekspresja miRNA w osoczu pacjentów z CAAD różni się istotnie w porównaniu do pacjentów z zawężającą postacią miażdżycy oraz grupą kontrolną. Zidentyfikowano specyficzny osoczowy profil miRNA charakteryzujący się zmniejszoną lub zwiększoną ekspresją w Grupie 1 w porównaniu z Grupą 2 i Grupą 3. Na podstawie wykonanych analiz wybrano potencjalne markery miRNA, które w kolejnym etapie badań poddano walidacji w większej niezależnej kohorcie pacjentów.

2. Publikacja 2: Iwańczyk Sylwia, Lehmann Tomasz, Cieślewicz Artur, Malesza Katarzyna, Woźniak Patrycja, Hertel Agnieszka, Krupka Grzegorz, Jagodziński Paweł P., Grygier Marek, Lesiak Maciej, Araszkiewicz Aleksander. Circulating miRNA-451a and miRNA-328-3p as potential markers of coronary artery aneurysmal disease. Int. J. Mol. Sci. 2023 : Vol. 24, nr 6, art. 5817 [s. 1-15].

IF: 5.600, MEiN: 140.000

Powyższy artykuł przedstawia wyniki analizy drugiego etapu projektu badawczego „Identification of micro-RNAs specific for aneurysm dilatation of coronary arteries and determination of their role as regulators of gene expression in the pathomechanism of CAE”.

Cel badania

Na podstawie wyników pierwszego etapu analizy, opisanego powyżej, wybrano potencjalne markery miRNA (miR-125b-5p, miR-210-3p, miR-328-3p, miR-425-3p i miR-483-5p, miR-16-5p, miR-30d-5p, miR-320d) w celu ich walidacji w większej niezależnej kohorcie pacjentów.

Metody

Do Grupy 1 włączono 35 kolejnych pacjentów z CAAD (Grupa 1) oraz odpowiednio do Grupy 2 i Grupy 3 po 35 pacjentów dopasowanych do Grupy 1 pod względem płci i wieku. Podobnie jak w pierwszej analizie, Grupa 2 obejmowała pacjentów z CAD, natomiast grupa 3 pacjentów bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych ocenianych podczas koronarografii. Z powodu hemolizy w dwóch próbkach pacjentów CAAD ostatecznie przeanalizowano 33 pacjentów.

Wyniki

Profil ekspresji miRNA w osoczu Grupy 1 w porównaniu z Grupą 2 i Grupą 3

Autorzy potwierdzili, że osoczowe stężenie pięciu z wyselekcjonowanych wstępnie miRNA różniło się istotnie między badanymi grupami (Tabela 1), identyfikując swoisty profil osoczowy miRNA.

Tabela 1. Deregulacja miRNA we wszystkich badanych grupach.

Symbol	Grupa 2 vs. Grupa 1		Grupa 3 vs. Grupa 1		Grupa 3 vs. Grupa 2	
	Krotność zmiany	P-value	Krotność zmiany	P-value	Krotność zmiany	P-value
<i>hsa-miR-451a</i>	-2.18	0.03	-2.64	0.01	-1.51	0.39
<i>hsa-miR-23a-3p</i>	1.54	0.01	2.11	<0.01	1.10	0.59
<i>hsa-miR-125b-5p</i>	-1.51	0.28	-1.78	0.07	-1.51	0.14
<i>hsa-miR-210-3p</i>	-2.07	0.22	-4.71	<0.01	-1.50	0.03

<i>hsa-miR-328-3p</i>	-1.08	0.53	-2.25	0.03	-1.88	0.03
<i>hsa-miR-425-3p</i>	-1.96	0.17	-3.30	0.01	-1.63	0.14
<i>hsa-miR-483-5p</i>	-1.28	0.45	-1.66	0.30	-1.47	0.02
<i>hsa-miR-16-5p</i>	-1.34	0.07	-1.23	0.15	-1.15	0.49
<i>hsa-miR-30d-5p</i>	-1.18	0.96	-1.49	0.15	-1.59	0.18
<i>hsa-miR-320d</i>	-1.38	0.27	-1.46	0.04	-1.38	0.10

Porównanie Grupy 1 z Grupą 2

Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej ujawniła trzy zmienne potencjalnie zwiększające ryzyko CAAD: stan po PCI, dyslipidemia oraz hsa-miR-451a. Powyższe zmienne włączono do dwóch wielowymiarowych modeli regresji logistycznej. Model 1, który obejmował zmienne kliniczne, tj. stan po PCI i dyslipidemię, istotnie zmniejszał ryzyko CAAD ($p = 0.004$), lecz cechował się niskim stopniem dopasowania ($R^2_{\text{Pseudo}} = 0.11$). Dodanie miR-451a w Modelu 2 poprawiło dopasowanie poprawiło stopień dopasowania ($R^2_{\text{Pseudo}} = 0.16$) i wiązało się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka CAAD.

Analiza porównawcza Modelu 1 i Modelu 2 oparta na wskaźniku R^2_{Pseudo} i teście Likelihood Ratio (LRT) ($p = 0.038$) ujawniła znacznie lepsze dopasowanie Modelu 2 niż Modelu 1 ($AIC = 83.6$, $AIC = 85.9$, odpowiednio dla Modelu 2 i Modelu 1).

Porównanie Grupy 1 z Grupą 3

Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej ujawniła sześć niezależnych zmiennych klinicznych i pięć miRNA potencjalnie zwiększających ryzyko CAAD (Tabela 2).

Tabela 2. Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej zmiennych klinicznych i profilu ekspresji miRNA w Grupie 1 w porównaniu z Grupą 3.

Zmienna	Analiza jednoczynnikowa	
	OR [95% CI]	P-value
<i>Previous MI</i>	7.5 [1.5; 37.6]	0.01
<i>P2Y12 inhibitor</i>	36.3 [4.4; 229.0]	<0.01
<i>Aspirin</i>	5.5 [1.4; 21.8]	0.01
<i>WBC, 10⁹/L</i>	1.2 [0.9; 1.6]	0.06

<i>RBC, 10⁹/L</i>	3.2 [1.1; 10.0]	0.04
<i>Creatinine, mmol/L</i>	1.02 [1.0; 1.1]	0.03
<i>hsa-miR-328-3p</i>	0.7 [0.5; 0.9]	<0.01
<i>hsa-miR-451a</i>	0.6 [0.4; 0.9]	<0.01
<i>hsa-miR-23a-3p</i>	2.6 [1.5; 4.7]	<0.01
<i>hsa-miR-210-3p</i>	0.7 [0.5; 0.8]	<0.01
<i>hsa-miR-425-3p</i>	0.8 [0.6; 0.9]	0.01

Model 1 w wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej, który obejmował wszystkie zmienne kliniczne, istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia CAAD w porównaniu z pacjentami bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych ($p < 0.01$). Ponadto, dopasowanie modelu było dość wysokie ($R2Pseudo = 0.46$). W Modelu 2 jedynie miR-328-3p poprawiło dopasowanie modelu ($R2Pseudo = 0.62$) i wiązało się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka CAAD (OR [95% CI] 0.21 [0.07; 0.67], $p = 0.01$).

Analiza porównawcza Modelu 1 i Modelu 2 w oparciu o wskaźnik $R2Pseudo$ i LRT ($p < 0.01$) ujawniła znacznie lepsze dopasowanie Modelu 2 niż Modelu 1 ($AIC = 49,0$, $AIC = 61.4$, odpowiednio dla Modelu 2 i Modelu 1).

Wnioski

Przeprowadzona analiza wskazała, że miR-451a oraz miR-328-3p mogą być istotnymi markerami CAAD, odpowiednio w porównaniu do pacjentów bez współistniejących tętniaków oraz bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Kliniczne zastosowanie badanych miRNA jako markerów wymaga jednak walidacji na większej kohorcie pacjentów.

Publikacja 3.

Iwańczyk Sylwia, Lehmann Tomasz, Cieślewicz Artur, Radziemski Artur, Malesza Katarzyna, Wrotyński Michał, Jagodziński Piotr Paweł, Grygier Marek, Lesiak Maciej, Araszkiwicz Aleksander. Involvement of angiogenesis in the pathogenesis of coronary aneurysms. Biomedicines. 2021 : Vol. 9, nr 9, art. 1269 [s. 1-10].

IF: 4.757, MEiN: 100.000

Cel badania

Angiogeneza jest złożonym procesem regulowanym przez czynniki pro- i antyangiogenne. Zachwianie równowagi pomiędzy ich działaniem może skutkować niekorzystną przebudową i destabilizacją ściany tętnicy, oraz prawdopodobnie patologicznym poszerzeniem tętnic wieńcowych. Celem badania było określenie roli angiogenezy w patogenezie CAAD poprzez oznaczenie stężenia MMP-8, TGF- β 1, angiopoetyny-2, VEGF i FGF w surowicy krwi.

Metody

Grupę badaną (Grupa 1) porównano z pacjentami z CAD bez CAAD (Grupa 2) oraz pacjentami bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (Grupa 3). Definicje CAAD, CAD oraz grupy kontrolnej podano w powyżej prezentowanych artykułach. Do badania włączono 200 pacjentów poddanych koronarografii z powodu typowego bólu lub dyskomfortu w klatce piersiowej w okresie od października 2018 r. do marca 2020 r. Do Grupy 1 włączono 50 kolejnych pacjentów z CAAD. Do Grupy 2 i Grupy 3 włączono po 50 pacjentów losowo dobranych do grupy badanej pod względem wieku i płci, odpowiednio z udokumentowaną angiograficznie CAD bez CAAD oraz bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Poziom badanych czynników angiogenezy oznaczono metodą ELISA.

Wyniki

Wykazano istotnie wyższy poziom VEGF w Grupie 1 w porównaniu do Grupy 3 ($p < 0.002$). Ponadto, poziom TGF- β 1 był istotnie wyższy w Grupie 2 niż w Grupie 3 ($p = 0.03$). Pacjenci z CAAD mieli tendencję w kierunku wyższych stężeń TGF- β 1 w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0.06$). Stężenia innych czynników angiogennych, tj. MMP-8, Angiopoetyny-2 i FGF, były porównywalne we wszystkich grupach. Wykazano jedynie tendencję w kierunku wyższego poziomu MMP-8 w grupie CAAD w porównaniu z grupą CAD ($p = 0.06$).

Wnioski

Podwyższony poziom VEGF w osoczu pacjentów z nieprawidłowym poszerzeniem tętnic wieńcowych sugeruje, że patologiczna angiogeneza oraz stan zapalny mają istotne znaczenie w patogenezie CAAD. Badania obejmujące większą grupę pacjentów oraz uwzględniające podłoże molekularne obserwowanych zmian w poziomie wybranych markerów angiogenezy wydają się kluczowe dla dalszego zgłębienia problemu.

Publikacja 4.

Iwańczyk Sylwia, Smukowska-Gorynia Anna, Woźniak Patrycja, Grygier Marek, Lesiak Maciej, Araszkiwicz Aleksander. Invasive microvascular coronary circulation

assessment in patients with coronary artery aneurysmal disease. Pol. Arch. Med. Wew. 2023 : Vol. 133, nr 1, art. 16392 [s. 1-3].

IF: 4.800, MEiN: 200.000

Cel badania

Proces aterosklerozy uznaje się za najczęstszą przyczynę CAAD u dorosłych. Jednakże, nawet do 50% pacjentów z tętniakami oraz dławicą piersiową lub niedokrwieniem mięśnia sercowego ocenianym w badaniach nieinwazyjnych nie obserwuje się CAD. Najbardziej prawdopodobną przyczyną nieprawidłowej perfuzji mięśnia sercowego u pacjentów bez CAD jest choroba mikrokrążenia wieńcowego (CMD). Patofizjologia CMD obejmuje szerokie spektrum potencjalnych mechanizmów. Głównymi z nich są dysfunkcja skurczowo-rozkurczowa i przebudowa naczyń mikrokrążenia, obejmująca zmniejszenie gęstości i pogrubienie ściany naczyń włosowatych. Biorąc pod uwagę, że w CAAD obserwuje się zarówno dysfunkcję śródbłonna, jak i rozległą remodeling naczyń, prawdopodobieństwo CMD jest w tej grupie duże. Celem badania była ocena dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego u chorych z CAAD oraz niedokrwieniem bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (INOCA) w porównaniu z pacjentami z INOCA bez CAAD.

Metody

Do badania retrospektywnie włączono 30 pacjentów z INOCA poddanych inwazyjnej ocenie mikrokrążenia wieńcowego, w tym 5 kolejnych pacjentów z CAAD oraz 25 kolejnych pacjentów bez CAAD. Funkcję mikrokrążenia oceniono za pomocą systemu Coroventis CoroFlow (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornia, USA), dokonując pomiaru rezerwy wieńcowej przepływu (CFR) oraz indeksu oporu mikrokrążenia (IMR). CMD rozpoznawano, gdy $IMR \geq 25$ i/lub $CFR < 2,0$.

Wyniki

Ocena mikrokrążenia wieńcowego ujawniła istotne różnice w wartości IMR między grupami. IMR był istotnie wyższy w grupie CAAD [42 (41-57)] w porównaniu z grupą bez CAD [32 (24-41) ($P = 0.03$)]. Nie stwierdzono różnic w wartościach CFR pomiędzy grupami [grupa z CAAD vs. grupa bez CAD, odpowiednio 1.9 (1.7-2.4) vs. 2.4 (1.7-3.4); $P = 0.56$].

Wnioski

Dotychczas nie oceniano CMD u pacjentów z CAAD. Prezentowane badanie jest pierwszym wstępnym doniesieniem wskazującym na istotną dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego w porównaniu z pacjentami INOCA bez poszerzenia tętnic wieńcowych. Wyniki

wskazują na potrzebę dalszych badań, w tym oceny wpływu CMD na rokowanie pacjentów z CAAD.

Publikacja 5

Iwańczyk Sylwia, Lehmann Tomasz, Grygier Marek, Woźniak Patrycja, Lesiak Maciej, Araszkiewicz Aleksander. Serum matrix metalloproteinase-8 level in patients with coronary artery abnormal dilatation. Pol. Arch. Med. Wew. 2022 : Vol. 132, nr 5, art. 16241 [s. 1-3].

IF: 4.800, MEiN: 140.000

Ostatnia publikacja w cyklu, dotyczy również głównego nurtu badawczego Habilitantki.

Cel badania

CAAD charakteryzuje się przebudową naczyń z rozległym zniszczeniem elementów mięśniowo-sprężystych, w tym uszkodzeniem włókien elastyny i zmniejszeniem liczby komórek mięśni gładkich. Wcześniejsze badania wykazały, że enzymy proteolityczne, w tym metaloproteinazy (MMP), mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie CAE. MMP-8 zaburza równowagę pomiędzy syntezą kolagenu a jego degradacją, przyczyniając się do przebudowy naczyń. Celem badania była ocena poziomów MMP-8 w osoczu pacjentów z CAAD, u których nie stwierdzono w koronarografii istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, w porównaniu z pacjentami ze stabilną dławicą piersiową i CAD oraz grupą kontrolną pacjentów bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych.

Metody

Z ogólnej grupy pacjentów z CAAD wybrano pacjentów bez istotnych zwężeń (grupa CAAD, n = 17) i porównaliśmy ich z pacjentami z CAD (grupa CAD, n = 50) oraz pacjentami bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (grupa kontrolna, n = 50). Pomiaru stężenia MMP-8 w surowicy krwi dokonaliśmy metodą ELISA.

Wyniki

Analiza ELISA ujawniła znaczące różnice w poziomie MMP-8 między grupami (Rycina 1). Stężenie MMP-8 w surowicy było istotnie wyższe w grupie CAAD w porównaniu z grupą CAD ($p < 0.001$) i grupą kontrolną ($p < 0.001$).

Wnioski

Podsumowując, niniejsze badanie ujawniło związek MMP-8 z CAAD. Konieczne są dalsze badania w celu oceny udziału MMP-8 i innych MMP w patogenezie CAAD.

Podsumowanie oceny osiągnięcia naukowego Habilitantki

Przesłanką, która skłoniła Habilitantkę do podjęcia się tego zagadnienia, oprócz niewątpliwiej potencjalnej wartości poznawczej i klinicznej, był dotychczasowy niedostateczny stan wiedzy na temat złożonej patogenyzy tętniaków i ektazji tętnic wieńcowych, która obejmuje zarówno nieprawidłową regulację procesów fizjologicznych na poziomie molekularnym, zaburzony proces angiogenezy, jak również proces zapalny.

Świadczy to o bieżącym śledzeniu literatury światowej przez Habilitantkę i podejmowaniu wyzwań, które mogą mieć znaczenie w określeniu ostatecznych, ważnych naukowo ustaleń.

Dr n. med. Sylwia Iwańczyk szczegółowo podejmuje w dyskusji publikacji wszelkie wątki dotyczące tego zagadnienia, a w autoreferacie nawiązuje również do najnowszych osiągnięć wiedzy, co wskazuje na jej bieżące śledzenie literatury naukowej z zakresu jej głównych zainteresowań. To niezwykle ważna cecha dobrego, rzetelnego naukowca.

W autoreferacie dr n. med. Sylwia Iwańczyk rzeczowo przedstawia przesłanki naukowe i kliniczne zaangażowania się w tematykę swoich badań naukowych. Podjęcie określonych badań zostało poprzedzone dogłębną analizą dostępnego piśmiennictwa polskiego i zagranicznego w zakresie planowanych aktywności. To skutkuje, że uzyskane wyniki nie są powieleniem znanych wcześniej faktów, ale stanowią oryginalny wkład naukowy Habilitantki. Wszystkie 5 prac cyklu odnoszą się do oceny patogenyzy oraz diagnostyki tętniakowatego poszerzenia tętnic wieńcowych.

W badaniach nad procesem angiogenezy Habilitantka wykazała istotnie wyższy poziom VEGF w osoczu pacjentów z CAAD w porównaniu do grupy kontrolnej. W subanalizie ujawniła również istotnie wyższy poziom MMP-8 w grupie pacjentów z tętniakami i ektazjami wieńcowymi, bez towarzyszących istotnych zwężeń w porównaniu do pacjentów wyłącznie z zawężającą postacią miażdżycy oraz grupy kontrolnej. Jako że, VEGF oraz MMP-8 są białkami uważanymi za główne czynniki regulujące proces angiogenezy, a jednocześnie aktywnie uczestniczą w procesie zapalnym, między innymi, zwiększając przepuszczalność naczyń krwionośnych, wyniki sugerują, że zarówno patologiczna angiogeneza jak i stan zapalny mają istotne znaczenie w patogenezie CAAD.

Klinicznie ważnym odkryciem jest istotnie większy poziom oporu w mikrokrazeniu wieńcowych, mierzonym wskaźnikiem oporu mikrokrazenia (IMR), u pacjentów z CAAD w porównaniu do pacjentów z INOCA bez poszerzenia tętnic wieńcowych. Wprawdzie badanie dotyczyło niewielkiej grupy pacjentów, ale pozwoliło na osiągnięcie istotnych różnic, wskazując na bardziej nasiloną dysfunkcję mikrokrazenia wieńcowego w podgrupie pacjentów z CAAD. Wyniki wskazują na potrzebę dalszych badań, w tym oceny wpływu CMD na rokowanie pacjentów z CAAD.

Przedstawiony cykl habilitacyjny ukazuje jak bardzo złożoną grupą są pacjenci z tętniakami i ektazjami tętnic wieńcowych. Wymagają oni wielokierunkowego podejścia, zarówno w zakresie poznania przyczyny poszerzenia tętnic wieńcowych, jak również jego wpływu na krążenie wieńcowe i rokowanie odległe.

III. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych

Pozostały dorobek naukowy dr n. med. Sylwii Iwańczyk jest również bardzo wartościowy i obejmuje kilka grup tematycznych.

Działalność naukową dotyczącą pacjentów z CAAD Habilitantka prowadzi od kilku lat, koncentrując się głównie na wieloczynnikowej patogenezie oraz diagnostyce molekularnej. Poza wspomnianą powyżej oceną miRNA, brała udział w badaniu procesów zapalnych w powstawaniu CAAD, ocenianych na podstawie prostych parametrów laboratoryjnych oraz poziomu endocanu w surowicy krwi [Iwańczyk Sylwia, Borger Michał, Kamiński Mikołaj, Chmara Ewa, Cieśliewicz Artur, Tykarski Andrzej, Radziemski Artur, Krasiński Zbigniew, Lesiak Maciej, Araszkiwicz Aleksander. *Inflammatory response in patients with coronary artery ectasia and coronary artery disease. Kard. Pol. 2019 : T. 77, nr 7-8, s. 713-715.*]. Autorzy stwierdzili istotnie podwyższoną średnią objętość płytek (ang. mean platelet volume, MPV) zarówno w grupach CAAD, jak i zawężającej chorobie tętnic wieńcowych (ang. coronary artery disease, CAD) w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie zaburzenia metaboliczne, wyrażone obniżonym poziomem HDL-C, wyższym stosunkiem TG/HDL-C oraz monocytów/HDL-C, były bardziej nasilone w grupach CAE i CAD niż w grupie kontrolnej. Surowicze stężenie endocanu, uznanego markera stanu zapalnego, nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Pomimo to, w subanalizie wykazano, że poziom endocanu w surowicy koreluje istotnie z objętością tętniaków tętnic wieńcowych [Iwańczyk Sylwia, Araszkiwicz Aleksander, Borger Michał, Kamiński Mikołaj, Wrotyński Michał, Chmara Ewa,

Cieślęwicz Artur, Radziemski Artur, Lesiak Maciej. Endocan expression correlated with total volume of coronary artery dilation in patients with coronary artery ectasia. Post. Kard. Interw. 2020 : Vol. 16, nr 3, s. 294-299.].

W roku 2023 Habilitantka poszerzyła zakres prowadzonych badań koncentrując się na przebiegu choroby oraz powikłaniach CAAD. W grudniu 2022 roku uzyskała grant naukowy 2023 Escalator Research Award sponsorowany przez organizację Woman as One na realizację projektu badawczego „Assessment of coronary microcirculation and vascular endothelial dysfunction in patients with coronary artery aneurysmal disease.” Grant realizuje we współpracy z trzema ośrodkami polskimi, Oddziałem Klinicznym Kardiologii Interwencyjnej z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Jacka Legutko, III Oddziałem Kardiologii Górnośląskiego Centrum Medycznego im. prof. Leszka Gieca, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Wojciecha Wojakowskiego oraz Oddziałem Kardiologii Miedziowego Centrum Zdrowia w Lubinie pod kierownictwem dr hab. n. med. Adriana Włodarczaka. Głównym celem badania jest kompleksowa ocena częstości występowania i nasilenia choroby mikrokrążenia wieńcowego (ang. coronary, microvascular disease, CMD) u pacjentów z CAAD w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego, jednakże bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (ang. ischemia and no obstructive coronary artery disease, INOCA) oraz towarzyszącego CAAD. Dodatkowym celem jest ocena dysfunkcji śródbłonna naczyniowego w grupie badanej poprzez oznaczenie w surowicy krwi stężenia wybranych czynników regulujących jego funkcję. Zakończenie badania zaplanowano na pierwszą połowę 2024 roku.

Kolejną inicjatywą było utworzenie ogólnopolskiego rejestru tętniaków i ektazji tętnic wieńcowych – Coronary ARtery Ectasia Database – Poland (CARED-POL), realizowanego w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przy wykorzystaniu Platformy Naukowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Rejestr w sposób istotny i nowatorski poszerzy dotychczasową wiedzę o CAAD. Głównym celem rejestru jest ocena profilu klinicznego pacjentów, morfologii tętniaków wieńcowych oraz odległych wyników leczenia CAAD w populacji polskiej. Uzyskane dane będą podstawą do wyselekcjonowania morfologicznych czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu CAAD, w tym nasilenia dolegliwości dławicowych oraz niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. konieczności powtórnych hospitalizacji, zawału serca (MI), zgonu sercowo-naczyniowego. Ponadto, celem jest określenie niezależnych predyktorów progresji tętniaków w obserwacji

długoterminowej, w tym z wykorzystaniem algorytmów sztucznej inteligencji. Wyłonienie pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych pozwoli na indywidualizację leczenia, w tym leczenia przeciwkrzepliwego. Pacjenci są włączani do rejestru w sposób ambispektywny (retrospektywnie i prospektywnie) na podstawie angiograficznej klasycznej definicji tętniaka wieńcowego (odcinkowe, pojedyncze lub mnogie poszerzenie światła naczynia, o średnicy 1,5 – krotnie większej). Wszyscy pacjenci (≥ 18 lat) po koronarografii z ≥ 1 tętniakiem wieńcowym spełniającym założone kryteria są kwalifikowani do rejestru. Morfologia naczyń wieńcowych oraz tętniaków u pacjentów zakwalifikowanych do badania oceniana jest w angiografii ilościowej (quantitative coronary angiography, QCA). W okresie obserwacji ocenie podlegają następujące zdarzenia: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ponowna hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, MI, niewydolność serca, krwawienie, udar mózgu, zdarzenia zatorowe oraz wszelkie przyczyny ponownej koronarografii. Okres obserwacji wynosi ≥ 6 miesięcy. Dane obserwacyjne są uzyskiwane przez badaczy na podstawie wizyt klinicznych, dokumentacji medycznej lub wywiadów telefonicznych. Zakończenie rejestru zaplanowane zostało na czerwiec 2024 roku.

Niezwykle ważnym krokiem w karierze naukowej Habilitantki był staż naukowy w CORRIB Core Lab Clinical Science Institute National University of Ireland Galway pod kierownictwem prof. Yoshinobu Onuma oraz prof. Patricka W.Serruysa (styczeń 2023 roku). Obecnie kontynuuje współpracę głównie w zakresie oceny morfologicznej tętniaków oraz oceny hemodynamiki przepływu krwi w tętniakach wieńcowych i wpływu tych parametrów na przebieg choroby i rokowanie odległe pacjentów. Zakłada, że opracowanie profili hemodynamicznych opartych na charakterystycznych zmianach w rozmieszczeniu między innymi sił ścinających (ang. wall shear stress, WSS) umożliwi identyfikację poszczególnych wzorców przebudowy naczynia oraz poprawę stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z CAAD. Dodatkowym celem badania jest identyfikacja predyktorów innych powikłań, takich jak rozwarstwienie ściany, progresja i pęknięcie tętniaka w oparciu o hemodynamiczne cechy przepływu krwi w tętniaku.

Dalsze kierunki rozwoju będą koncentrowały się na leczeniu pacjentów z CAAD. Obecnie, w związku z brakiem pewnych czynników predykcyjnych niekorzystnego przebiegu choroby, mierzy się z licznymi dylematami terapeutycznymi, począwszy od terapii przeciwzakrzepowej, poprzez leczenie przeciwdławicowe, a skończywszy na metodach inwazyjnego leczenia tętniaków. Niewątpliwie wieloletnia praca naukowa Habilitantki przyniesie wymierne korzyści dla leczenia tej grupy pacjentów.

Dotychczasowy dorobek naukowy Habilitantki, poza osiągnięciem naukowym, wynosi: IF 99.352, punktacja MNiSW 2915.

W podsumowaniu oceny oryginalnego dorobku naukowego w przedstawionej w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora habilitowanego stwierdzam, że dr n. med. Sylwia Iwańczyk posiada w pełni wystarczający dorobek naukowy do uzyskania wnioskowanego stopnia. Przedstawione do oceny prace, zarówno z cyklu, jak również spoza niego świadczą o konsekwentnej wierności swoim głównym obszarom zainteresowań, kreatywności oraz znakomitym przygotowaniu naukowym Habilitantki.

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

Podczas kariery zawodowej dr n. med. Sylwia Iwańczyk nawiązała współpracę naukową z licznymi ośrodkami polskimi oraz zagranicznymi, zarówno w dziedzinach nauk podstawowych, jak i klinicznych. Poniżej przedstawiono najważniejsze realizowane współpracy.

Współpraca z ośrodkami krajowymi:

1. Katedra Biologii i Biochemii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wieloletnia współpraca obejmuje realizację dwóch projektów badawczych: *“Identification of micro-RNAs specific for aneurysm dilatation of coronary arteries and determination of their role as regulators of gene expression in the pathomechanism of CAE”* oraz *“The role of angiogenic processes in the pathogenesis of coronary aneurysms”*. W obu pełniła rolę kierownika badania oraz głównego badacza. Powyższe projekty zostały zrealizowane i zaowocowały istotnym pogłębieniem wiedzy w obszarze nauk podstawowych, w tym badań molekularnych oraz publikacjami w krajowych i zagranicznych czasopismach naukowych. Obecnie ubiega się wspólnie o grant NCN OPUS na realizację badania *„Impact of circulating miRNAs in coronary artery aneurysm (CAE) patients on the renin-angiotensin-aldosterone system”* będącego kontynuacją prowadzonych uprzednio projektów. Kierownikiem badania jest dr hab. n. med. Tomasz Lehmann z Katedry Biologii i Biochemii Molekularnej.

2. Katedra Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Podobnie jak powyżej, współpraca obejmowała realizację dwóch projektów badawczych: *“Identification of micro-RNAs specific for aneurysm dilatation of coronary arteries and determination of their role as regulators of gene expression in the pathomechanism of CAE”* oraz *“The role of angiogenic processes in the pathogenesis of coronary aneurysms”*. Dzięki powyższej współpracy możliwy był udział jednostki m.in. w badaniach POL-MINOCA, CARE ANEURYSM.

3. Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu (IGC PAN)

Współpraca z IGC PAN obejmuje projekt *„Modelowanie kardiomiopatii z niescalenia mięśnia lewej komory (LVNC) w celu poznania jej podłoża molekularnego oraz mechanizmu rozwoju”*, który obecnie jest na etapie zaawansowanej analizy molekularnej i hodowli tkankowej z komórek macierzystych wyizolowanych z materiału tkankowego pacjentów włączonych do badania. Pełni rolę głównego badacza, natomiast kierownikiem projektu jest Tomasz Kolanowski z IGC PAN,

Ponadto, zaplanowano badanie *„Microcirculatory and endothelial parameters as early indicators of heart transplant prognosis.”* przy jednoczesnej współpracy z Herz- und Diabeteszentrum NRW Bad Oeyenhausen, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Niemcy. Ukończono fazę badań wstępnych i wkrótce nastąpi rozstrzygnięcie postępowania grantowego NCN OPUS LAP. Planowane rozpoczęcie badania głównego w 10.2024.

We współpracy z IGC PAN oraz Kliniką Kardiologii i Transplantologii UM w Poznaniu zaplanowano projekt: *„Zmiany w mikrokrążeniu wieńcowym u chorych ze stenozą zastawki aortalnej przed i po leczeniu zabiegowym wady”*. Kierownikiem projektu jest prof. dr hab. n. med. Bartłomiej Perek z Kliniki Kardiologii i Transplantologii.

4. Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Współpraca z dr n. med. Konradem Stępnem z Oddziału Klinicznego Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, istotnie przyczyniała się w ostatnich latach do postępu w badaniach nad grupą pacjentów z tętniakowatym poszerzeniem tętnic wieńcowych. Realizowany jest obecnie projekt *„Assessment of vessel remodeling in coronary aneurysms using optical coherence tomography”*. Ze względu na rzadkość występowania CAAD, współpraca umożliwiła zgromadzenie odpowiedniej liczby pacjentów do przeprowadzenia analizy. Wyniki są w opracowaniu.

5. Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Od kilku lat Habilitantka prowadzi szeroką współpracę z dr hab. n. med. Wojciechem Wańhą z III Oddziału Kardiologii, Górnośląskiego Centrum Medycznego im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Jednym z głównych kierunków współpracy było dołączenie macierzystego ośrodka do prowadzonych przez doc. Wańhę wieloośrodkowych rejestrów DRAGON (DEB-DRAGON, CCS-DRAGON, IVL-DRAGON, LM-DRAGON, IVL-DRAGON, ACS-DRAGON), wyniki których zostały opublikowane lub obecnie są w trakcie publikacji.

Ponadto, ściśle współpracuje w ramach Grupy Roboczej AISN ds. Nowoczesnych Technologii Stentów i Balonów Lekowych, której doc. Wańha jest Przewodniczącym, a Habilitantka pełni funkcję Sekretarza.

III Oddział Kardiologii, Górnośląskiego Centrum Medycznego im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Wojciecha Wójcickiego uczestniczy również w prowadzonym projekcie „*Assessment of coronary microcirculation and vascular endothelial dysfunction in patients with coronary artery aneurysmal disease*”.

6. Miedziove Centrum Zdrowia w Lubinie, Oddział Kardiologii

Wieloletnia współpraca z dr hab. n. med. Adrianem Włodarczakiem obejmowała współprowadzenie rejestru pacjentów leczonych Absorb BVS oraz pacjentów leczonych litotrypsją wewnątrzwieńcową. Obecnie współpracuje również w ramach Grupy Roboczej AISN ds. Nowoczesnych Technologii Stentów i Balonów Lekowych.

Oddział Kardiologii Miedziovego Centrum Zdrowia w Lubinie koordynowany przez dr hab. n. med. Adriana Włodarczaka uczestniczy również w prowadzonym przez Habilitantkę projekcie „*Assessment of coronary microcirculation and vascular endothelial dysfunction in patients with coronary artery aneurysmal disease*” oraz w rejestrze *Rejestrze CREATON (CoRonaRY Artery Total OcclusioN)* oceniającym skuteczność leczenia oraz krótko- i długoterminowe rokowanie pacjentów z zawałem STEMI i NSTEMI w zależności od całkowitego zamknięcia lub utrzymanej drożności tętnicy dozawałowej. Kierownikiem rejestru jest prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek, a ja mam zaszczyt pełnić rolę głównego badacza.

7. Uniwersytet Medyczny w Zielonej Górze, Szpital Specjalistyczny w Nowej Soli, Oddział Kardiologii

Wieloletnia współpraca z prof. dr hab. n. med. Jarosławem Hiczkiewiczem obejmowała współprowadzenie rejestru pacjentów leczonych Absorb BVS oraz pacjentów leczonych litotrypsją wewnątrzwieńcową.

Oddział Kardiologii Szpitala Specjalistycznego w Nowej Soli koordynowany przez prof. dr hab. n. med. Jarosława Hiczkiewicza również uczestniczy w *Rejestrze CREATON (CoRonary Artery Total OcclusioN)* oceniającym skuteczność leczenia oraz krótko- i długoterminowe rokowanie pacjentów z zawałem STEMI i NSTEMI w zależności od całkowitego zamknięcia lub utrzymanej drożności tętnicy dozawałowej.

Projekty wielośrodkowe:

1. Ogólnopolski rejestr tętniaków i ektazji tętnic wieńcowych. Coronary ARtery Ectasia Database – Poland (CARED-POL).

Ogólnopolski, wielośrodkowy rejestr CARED-POL realizowany jest we współpracy z Platformą Naukową Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Do rejestru zaproszone zostały wszystkie polskie ośrodki kardiologiczne dysponujące Pracownią Hemodynamiki. Docelowo planowane jest włączenie minimum 10 ośrodków oraz 2000 pacjentów. Obecnie do badania przystąpiło 5 ośrodków (liczba włączonych pacjentów 550): I Klinika Kardiologii UM w Poznaniu (ośrodek badacza), Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Pełniona funkcja: kierownik badania i główny badacz

2. Ocena mikrokrażenia wieńcowego i dysfunkcji śródbłonka u pacjentów z chorobą tętniakową tętnic wieńcowych. (*Assessment of coronary microcirculation and vascular endothelial dysfunction in patients with coronary artery aneurysmal disease.*)

Wielośrodkowe badanie prospektywne realizowane we współpracy z Oddziałem Klinicznym Kardiologii Interwencyjnej z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Krakowskim Szpitalem Specjalistycznym im. Jana Pawła II, III Oddziałem Kardiologii, Górnośląskiego Centrum Medycznego im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach oraz Oddziałem Kardiologii Miedziowego Centrum Zdrowia w Lubinie. Badanie zostało sfinansowane z grantu Escalator Research Award Women as One.

Pełniona funkcja: kierownik badania i główny badacz.

3. **Rejestr CREATON (CoRonary Artery Total OcclusioN)**

Ogólnopolski, wielośrodkowy rejestr oceniający skuteczność leczenia oraz krótko- i długoterminowe rokowanie pacjentów z zawałem STEMI i NSTEMI w zależności od całkowitego zamknięcia lub utrzymanej drożności tętnicy dozawałowej. Do projektu włączono następujące ośrodki: Oddział Kardiologii Miedziowego Centrum Zdrowia w Lubinie, Oddział Kardiologii Szpitala Specjalistycznego w Nowej Soli, Oddział Kardiologiczny Szpitala Powiatowego w Gnieźnie, Oddział Kardiologiczny Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. dr. Romana Ostrzyckiego w Koninie.

Pełniona funkcja: główny badacz

Współpraca międzynarodowa:

1. Współpraca z dr Bernardo Cortese (Fondazione Ricerca e Innovazione Cardiovascolare, Milano, Italy), kardiologiem interwencyjnym, specjalizującym się w szczególności w leczeniu CAD za pomocą balonów pokrytych lekiem antyproliferacyjnym (ang. drug-coated balloon, DCB). W ramach współpracy realizowane są projekty naukowe, m.in. subanalizy badania EASTBOURNE, badanie PICCOLETO VI, badanie PICCOLETO IV, badanie ROCK III. Ponadto, kolejne projekty badawcze realizowane są w ramach, stworzonej przez dr Cortese grupy naukowej DCB Academy (opis poniżej).
2. Współpraca z Fabrizio D'Ascenzo oraz Mario Iannaccone (University of Turin) koncentruje się na wielośrodkowym, randomizowanym badaniu OCT CONTACT. W badaniu uczestniczy 5 ośrodków polskich; Habilitantka pełni funkcję głównego badacza.
3. Współpraca z prof. Lechem Paluszkiwiczem (Herz- und Diabeteszentrum NRW Bad Oeyenhausen, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Niemcy) obejmuje wspólny projekt „*Ocena funkcji mikrokrążenia i śródbłonna jako wczesnych wskaźników rokowania po przeszczepieniu serca*” (*Microcirculatory and endothelial parameters as early indicators of heart transplant prognosis.*).
4. Współpraca z CORRIB Core Lab Clinical Science Institute National University of Ireland Galway, którym zarządzają profesor Patrick W. Serruys, profesor Yoshi Onuma i profesor Osama Soliman. Zespół CORRIB Core Lab to grupa światowej sławy ekspertów w dziedzinie kardiologii interwencyjnej, nieinwazyjnego i inwazyjnego obrazowania naczyń wieńcowych oraz nowatorskich urządzeń, badań klinicznych i innowacji medycznych. Podczas cotygodniowym spotkań on-line (Wall Shear Stress Meetings) omawiane są m.in. projekty dotyczące morfologicznej oceny tętniaków wieńcowych przy wykorzystaniu tomografii komputerowej oraz obrazowania wewnątrzwieńcowego. Analizowana jest

hemodynamika przepływu krwi w tętniakach oraz wpływ uzyskanych parametrów na przebieg choroby i rokowanie odległe pacjentów.

Udział dr n med. Sylwii Iwańczyk w ogólnopolskich i międzynarodowych projektach badawczych:

LP	Nazwa badania	Zrealizowane	W toku realizacji	Pełniona funkcja
1	E- ULTIMASTER	✓		Współbadacz SI/ sub-investigator
2	ONYX ONE	✓		Współbadacz SI/ sub-investigator
3	ABSORB II	✓		Współbadacz SI/ sub-investigator
4	POLBOS LM		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
5	OPTION		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
6	CHAMPION		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
7	ABILITY		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
8	SELUTION DE NOVO		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
9	ELECTRA SIRIO		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
10	MULTIVESSEL TALENT		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
11	POL-MINOCA		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
12	POL-TAKO		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
13	CARE ANEURYSM		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator
14	OCT CONTACT		✓	Główny badacz PI/principal investigator
15	TRANSFORM II		✓	Główny badacz PI/principal investigator
16	PICCOLETO VI		✓	Współbadacz SI/ sub-investigator

Współpraca w ramach grup roboczych Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN)

Grupy Robocze powołane przez AISN skupiają specjalistów w poszczególnych dziedzinach kardiologii interwencyjnej, w tym ekspertów zagranicznych. Ta inicjatywa umożliwi szeroką współpracę międzyośrodkową oraz wymianę doświadczeń, wpływając istotnie na rozwój

naukowy w zakresie działalności grup. Habilitantka mam zaszczyt być członkiem trzech grup roboczych:

- Grupa Robocza AISN ds. Nowoczesnych Technologii Stentów i Balonów Lekowych, funkcja Sekretarza
- Grupa Robocza AISN ds. Przewlekłych Okluzji Tętnic Wieńcowych, funkcja Sekretarza
- Grupa Robocza AISN ds. Obrazowania Wewnątrzwieńcowego, członek

W ramach działalności grup, których Habilitantka jest członkiem, planowane jest prowadzenie ogólnopolskich rejestrów, badań prospektywnych, randomizowanych, w tym we współpracy z ośrodkami zagranicznymi oraz prowadzenie sesji i wykładów podczas największych ogólnopolskich konferencji.

V. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Rozwój naukowo-zawodowy dr n med. Sylwii Iwańczyk kontynuuje angażując się w pracę jednostek organizacyjnych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC). W kadencji 2023-2025 została członkiem Zarządu Sekcji Chorób Serca u Kobiet PTK oraz członkiem Quality Improvement Committee EAPCI w kadencji 2022 – 2024. Poza wymienionymi powyżej grupami roboczymi AISN, aktywnie działa jako członek Grupy Roboczej ds. Patofizjologii Wieńcowej i Mikrokrążenia ESC.

Miała zaszczyt współprowadzić z prof. dr hab. n. med. Maciejem Lesiakiem w latach 2021-2023 cykliczne warsztaty z zakresu kardiologii interwencyjnej, w tym leczenia bifurkacji tętnic wieńcowych oraz zmian złożonych, obrazowania wewnątrzwieńcowego oraz oceny czynnościowej tętnic wieńcowych.

Istotnym krokiem w karierze zawodowej Habilitantki było dołączenie do grupy DCB Academy, założonej i prowadzonej przez dr Bernardo Cortese. Grupa promuje następujące aktywności: poszerzanie wiedzy z zakresu kardiologii interwencyjnej poprzez przygotowywanie i omawianie wykładów tematycznych przez członków grupy; udział w badaniach klinicznych oraz pisanie prac naukowych i monografii z zakresu kardiologii interwencyjnej, aktywne uczestnictwo w międzynarodowych spotkaniach kardiologicznych.

VI. Inna działalność organizacyjna i naukowa.

- Udział w międzynarodowych programach szkoleniowych z zakresu kardiologii interwencyjnej prowadzonych pod kierownictwem światowej sławy specjalistów w danej dziedzinie:
- Udział w międzynarodowym programie szkolenia 2021 Climb Skills Training Program przeznaczonym dla kobiet będących kardiologami interwencyjnymi, sponsorowanym i zarządzanym przez Organizację Women as One; udział w dwóch programach tematycznych: "Complex PCI", "Atherectomy and Imaging".
- Udział w międzynarodowym programie szkolenia 2023 Climb Skills Training Program przeznaczonym dla kobiet będących kardiologami interwencyjnymi, sponsorowanym i zarządzanym przez Organizację Women as One; udział w programie tematycznym: "INOCA/MINOCA".

VII. Staże zagraniczne

- staż kliniczny w Martin-Luther-University w Halle-Wittenberg, Niemcy w Oddziale Kardiologii (2 tygodnie) oraz Kardiochirurgii (2 tygodnie) 2013 r..
- Staż naukowy w CORRIB Core Lab Clinical Science Institute National University of Ireland Galway pod kierownictwem prof. Yoshinobu Onuma oraz prof. Patricka W.Serruysa (styczeń 2023 roku).

VIII. Podsumowanie i wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę moją ocenę osiągnięcia naukowego pt. *„Patogeneza tętniakowatego poszerzenia tętnic wieńcowych oraz wczesna diagnostyka przy wykorzystaniu badań molekularnych, wybranych markerów stanu zapalnego oraz inwazyjnej oceny mikrokrążenia wieńcowego.”* oraz całokształtu aktywności naukowej a także innych ocenianych elementów działalności dydaktycznej i organizacyjnej Habilitantki uważam, że osiągnięcia dr n. med. Sylwii Iwańczyk spełniają kryteria określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

Osiągnięcia Kandydatki stanowią oryginalny wkład naukowy w rozwój polskiej i światowej kardiologii, mogą mieć istotne implikacje praktyczne, a bibliometryczna analiza dorobku w pełni potwierdza powyższą konkluzję.

Rekomenduję Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dopuszczenie dr n. med. Sylwii Iwańczyk do dalszych etapów postępowania mającego na celu uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med. Michał Ciurzyński

6565404

prof. dr hab. n. med.
Michał Ciurzyński
*specjalista chorób
wewnętrznych
Kardiolog*