

dr n. biol. Joanna Natorska
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Zakład Kardiochirurgii, Anestezjologii
i Kardiologii Doświadczalnej
ul. Prądnicka 80
e-mail: j.natorska@szpitaljp2.krakow.pl
tel. (12) 614 31 43; (12) 614 20 08; 606 992 978
kierownik Zakładu:
prof. dr hab. med. Anetta Undas

AUTOREFERAT

do Wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego
Zakład Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kraków
Maj 2016

Autoreferat

Joanna Natorska

1. Życiorys

1.1. Imię i Nazwisko: Joanna Natorska

Urodziłam się w 1977 roku w Krakowie, wychowałam w Przemyślu. Tam uczęszczałam do liceum ogólnokształcącego do klasy o profilu biologiczno-chemicznym.

1.2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- 1996 - 2001:** **Studia magisterskie:** Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Instytut Zoologii UJ. Praca magisterska: „Badanie wpływu deksametazonu na eksperymentalny odczyn zapalny jamy otrzewnej u różnych szczepów myszy” wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Barbary Płytycz w Zakładzie Immunobiologii Ewolucyjnej.
- 2001 - 2006:** **Studia doktoranckie:** Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Instytut Zoologii UJ. Praca doktorska: „Badania mechanizmów modulującego wpływu morfiny na eksperymentalne zapalenie otrzewnej myszy” wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Barbary Płytycz w Zakładzie Immunobiologii Ewolucyjnej.
- 2003:** dyplom Diagnosty laboratoryjnego wydany przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych Warszawa dnia 15.10.2003; Seria AA 12242
Prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej

1.3 Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 2014 - do chwili obecnej** Pracownia Krakowskiego Centrum Badań i Technologii Medycznych w KSS im. Jana Pawła II
p.o. Kierownika
- 2008 - do chwili obecnej** Pracownia Konserwacji Tkanek KSS im. Jana Pawła II,
Młodszy asystent
- 2009 - do chwili obecnej** Zakład Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej, Instytut Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Stanowisko naukowo-techniczne

Autoreferat

Joanna Natarska

2006 - do 2008 Zakład Immunobiologii Ewolucyjnej, UJ
Asystent

2005 - do 2008 Biotechnologia, Uniwersytet Rolniczy
Nauczyciel Akademicki

1.4. Główne kierunki prowadzonych badań

Prowadzoną przeze mnie pracę naukową można podzielić na dwie chronologicznie i tematycznie rozłączne części: przed uzyskaniem doktoratu (lata 1998-2006) i po uzyskaniu doktoratu do chwili obecnej (2007-2016).

Pierwszy okres moich badań prowadzonych w *Zakładzie Immunologii Ewolucyjnej Uniwersytetu Jagiellońskiego* dotyczył lokalnego stanu zapalnego (zapalenie jamy otrzewnej) i jego modulacji czynnikami farmakologicznymi podawanymi podskórnie lub bezpośrednio do miejsca zapalenia. W okresie tym skupiłam się nie tylko na badaniu wyżej wspomnianych mechanizmów, ale także na doskonaleniu warsztatu metodycznego i poznawaniu zaawansowanych technik, które można implementować w badaniach szeroko pojętego procesu zapalnego. Głównym osiągnięciem tego okresu jest wykazanie, że morfina dodana do czynnika prozapalnego wywiera różnorodne skutki na poszczególne składowe reakcji zapalnej, a przeciwzapalne działanie wysokich dawek morfiny jest zdeterminowane genetycznie. U szczepów myszy wrażliwych na działanie morfiny, osłabienie nacieku leukocytnego wiązało się z odwrażliwieniem (odczuleniem) receptorów leukocytów dla czynników chemotaktycznych i nasileniem apoptozy leukocytów. Zaś oporność na przeciwzapalne działanie morfiny wynikała prawdopodobnie nie tylko z dużej liczby mastocytów otrzewnowych degranulujących pod jej wpływem, lecz również z niskiej ekspresji receptorów opioidowych na leukocytach, a co za tym idzie, z obniżonej podatności tych komórek na proapoptoptyczne działanie morfiny i wywołane morfiną odwrażliwienie receptorów dla chemokin.

Efektom moich badań była praca doktorska, dwie publikacje doświadczalne (łącznie IF=15,816) i 6 doniesień zajazdowych.

Autoreferat

Joanna Natarska

Drugi okres mojej pracy naukowej był i jest związany z działalnością w *Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II*. W tym czasie, współpracując z klinicystami pod kierownictwem *prof. Anetty Undas*, zajęłam się przede wszystkim badaniem patomechanizmów prowadzących do rozwoju i progresji stenozы aortalnej (AS), ze szczególnym uwzględnieniem procesów zapalnych oraz aktywacją układów krzepnięcia i fibrylizacji. Prowadząc badania zarówno *in loco* - w tkance zastawki jak i *in vitro* - na hodowlach miofibroblastów izolowanych ze stenotycznych zastawek aortalnych próbowałam oszacować wpływ miejscowo zachodzących procesów na stan układu hemostazy [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Szukając nowych technik, pozwalających na dokładniejszą charakterystykę procesów kalcyfikacji zachodzących w zastawkach aortalnych, nawiązałam współpracę z *prof. Malgorzatą Barańską* i *dr hab. Agnieszką Kaczor* z *Jagiellońskiego Centrum Rozwoju Leków UJ* w zakresie spektroskopii Ramanowskiej. Metodę tą z powodzeniem zaaplikowaliśmy do badania depozytów wapnia zarówno *in loco* w zastawkach stenotycznych jak i *in vitro* w hodowlach miofibroblastów izolowanych z zastawek aortalnych. Efektem tej współpracy są dwie publikacje naukowe, których jestem współautorem [7, 8] (łączny IF= 6,626).

2. 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.)

2.1. Opis „osiągnięcia naukowego”

Z dorobku naukowego wyodrębniono prace stanowiące „osiągnięcie naukowe” w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, po. 595, z późn. zm.)

A) Tytuł osiągnięcia naukowego

„Ekspresja białek układu krzepnięcia i fibrylizacji w zwężonych zastawkach aortalnych u ludzi – związek z zaburzeniami hemostazy, zapaleniem i kalcyfikacją”

Autoreferat

Joanna Natarska

B) Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe (autor/autorzy, tytuł publikacji, rok wydania, nazwa czasopisma)

1. **Natarska J, Marek G, Hlawaty M, Sadowski J, Tracz W, Undas A.** Fibrin presence within aortic valves in patients with aortic stenosis: association with in vivo thrombin generation and fibrin clot properties. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):254-60. **IF=5,044; KBN/MNiSW=35**
2. **Natarska J, Bykowska K, Hlawaty M, Marek G, Sadowski J, Undas A.** Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. *Heart.* 2011;97(24):2023-8. **IF=4,223; KBN/MNiSW=40**
3. **Natarska J, Wypasek E, Grudzień G, Sadowski J, Undas A.** Impaired fibrinolysis is associated with the severity of aortic stenosis in humans. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):733-40. **IF=5,550; KBN/MNiSW=40**
4. **Natarska J, Wypasek E, Grudzień G, Sobczyk D, Marek G, Filip G, Sadowski J, Undas A.** Does diabetes accelerate the progression of aortic stenosis through enhanced inflammatory response within aortic valves? *Inflammation.* 2012;35(3):834-40. **IF=2,457; KBN/MNiSW=15**
5. **Natarska J, Undas A.** Blood coagulation and fibrinolysis in aortic valve stenosis: links with inflammation and calcification. *Thromb Haemost.* 2015;114(2):217-27. **IF=4,984; KBN/MNiSW=40**

C) Dane bibliometryczne osiągnięcia naukowego:

- Łączny IF (z roku publikacji) prac stanowiących osiągnięcie wynosi **22,258**
- Łączna punktacja MNiSW (z roku publikacji) prac stanowiących osiągnięcie wynosi **170**
- Łączna liczba cytowań prac stanowiących osiągnięcie wynosi **44**

2.2. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Pomimo, że AS jest obecnie najczęściej występującą nabytą wadą zastawkową serca i najczęściej operowaną wadą, patofizjologia tej choroby nie jest dokładnie poznana. Przez

Autoreferat

Joanna Natarska

długie lata koncepcja rozwoju AS kładła nacisk na dominującą rolę procesu zapalnego toczącego się wewnątrz płatków zastawki aortalnej, nie uwzględniając układu krzepnięcia i fibrynolizy w patomechanizmie choroby. W roku 2009 grupa prof. S. Marechaux wykazała obecność czynnika tkankowego (TF) w zastawkach myszy z eksperymentalną stenozą aortalną [9]. W odpowiedzi na to doniesienie i mając na uwadze podobieństwa pomiędzy AS a miażdżycą, do rozwoju której aktywacja układu krzepnięcia przyczynia się w sposób udokumentowany, podjęłam próbę wyznakowania w zastawkach stenotycznych poszczególnych czynników krzepnięcia, ich charakterystyki ilościowej i stwierdzenia czy i w jaki sposób przyczyniają się one do rozwoju, bądź progresji tej wady zastawkowej.

Zagadnienie to stało się celem mojej pracy badawczej.

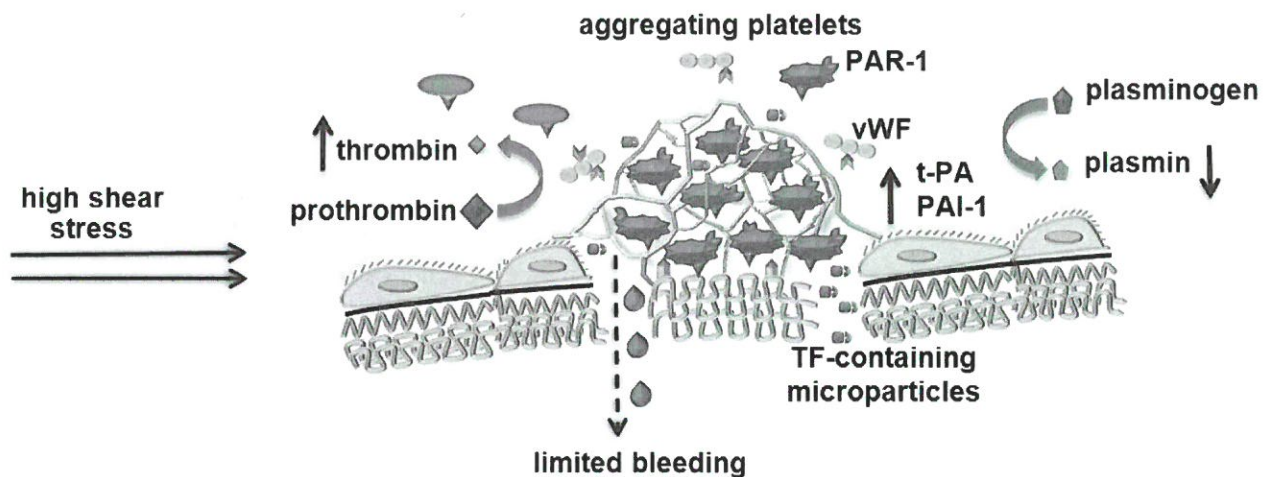
Moje badania po raz pierwszy wykazały obecność TF w ludzkich zastawkach stenotycznych. Dodatkowo wykazałam, że ekspresja TF jest związana z procesem zapalnym, ponieważ obszary pozytywne dla TF ko-lokalizowały z obszarami infiltracji zastawki przez makrofagi. Ponadto obecność TF jak i ilość makrofagów korelowały z nasileniem wady mierzonym przez zastawkowym gradientem maksymalnym [1]. Te badania, poparte obserwacją innych autorów [10] sugerują, że droga krzepnięcia zależna od TF może odgrywać znaczącą rolę w procesie włóknienia i kalcyfikacji zastawek aortalnych. Dodatkowo Breyne et al. pokazali, że trombina produkowana *in loco* prowadzi do aktywacji osteopontyny i generacji jej N-terminalnego odcinka o właściwościach prozapalnych, potwierdzając tym samym moją hipotezę. W kolejnych latach, kontynuując swoje badania, jako pierwsza wykazałam w zastawkach stenotycznych obecność fibryny oraz przedyskutowałam implikacje wynikające z aktywacji układu krzepnięcia *in loco* dla progresji AS. Wyniki tych badań zostały zawarte w publikacji naukowej pt. ” **Fibrin presence within aortic valves in patients with aortic stenosis: association with in vivo thrombin generation and fibrin clot properties**”, która stanowi pierwszą z prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. W pracy tej wykazałam, że ilość fibryny korelowała nie tylko z ekspresją TF (dwie trzecie powierzchni pozytywnej dla fibryny pokrywało się z powierzchnią pozytywną dla TF), co dowodzi, że konwersja fibrynogenu do fibryny zachodzi *in loco* w tkance zastawki, lecz także z ilością makrofagów, sugerując, że powstawanie fibryny jest ściśle związane ze stanem zapalnym i/lub *vice versa*. Ponadto ilość fibryny zdeponowanej *in loco* korelowała z mierzonymi we krwi obwodowej stężeniami markera generacji trombin (fragment F1.2 protrombin) oraz produktów

Autoreferat

Joanna Natarska

degradacji fibryny (D-dimer). I w końcu, ilość fibryny korelowała ze stopniem zwapnienia zastawki oraz stopniem nasileniem wady, mierzonym przez zastawkowy gradient maksymalny. Obserwacje te skonkludowałam wnioskiem, że stopień aktywacji kaskady krzepnięcia *in loco* jest ściśle związany ze stopniem zaawansowania choroby. Wyniki moich badań po raz pierwszy pokazały jak ważna w patobiologii stenozy aortalnej może być aktywacja kaskady krzepnięcia. Zaproponowałam trzy potencjalne mechanizmy, poprzez które fibryna może mieć wpływ na progresję AS. Po pierwsze, fibryna może przyczyniać się do wzrostu całkowitej masy macierzy pozakomórkowej nasilającej uszkodzenie. Po drugie, fibrynogen/fibryna może służyć jako cząsteczka adhezyjna, promująca lokalny wychwyty i/lub stabilizację komórek zapalnych i płytek krwi z krwi krążącej. Po trzecie, fibryna może indukować lokalną proliferację i migrację komórek zapalnych.

Ważnym osiągnięciem jest praca pt. „**Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis**” (druga w cyklu), w której pokazałam, że znany z literatury, znaczący spadek dużych multimerów czynnika von Willebranda (HMWM) u pacjentów z AS oraz zwiększona proteoliza multimerów vWF są związane ze zwiększeniem gradientu przez zastawkowego. Nieoczekiwanie, spadkowi ilości HMWM towarzyszyły wzmożona generacja trombiny i aktywacja płytek. Na tej podstawie wysunęłam hipotezę, że być może zwiększona aktywacja krzepnięcia wraz z ułatwioną interakcją płytek z komórkami śródbłonna w pewnym stopniu kompensują niedobór HMWM i zmniejszają ryzyko krwawienia u pacjentów z AS, prowadząc do szybszego powstawania fibryny i formowania skrzepów, które dodatkowo są bardziej odporne na lizę. Ponadto wysokie stężenia trombiny mogą nasilać aktywność płytek i ich agregację, redukując tym samym ryzyko wystąpienia krwawienia (Rycina 1).



Rycina 1. Potencjalny mechanizm kompensujący utratę ultra-dużych multimetrów czynnika von Willebranda w stenozie aortalnej. Występowanie wysokich sił ścinających, związanych ze zwężeniem ujścia zastawki aortalnej, indukuje aktywność prokoagulacyjną czynnika tkankowego i prowadzi do wytwarzania mikrocząstek zawierających czynnik tkankowy, co przyczynia się do aktywacji kaskady krzepnięcia, zwiększonej generacji trombin, szybszego tworzenia skrzepów fibrynowych oraz aktywacji i agregacji płytek ograniczając ryzyko krwawienia. Objasnienia skrótów w tekście.

Praca ta została skomentowana w Heart w 2011 roku przez Thierrego Le Tourneau, który zaznaczył, że jako pierwsza zwróciłam uwagę na ambiwalentny wpływ AS na hemostazę i poparł wysuniętą przeze mnie hipotezę [11] oraz była cytowana w New England Journal of Medicine w roku 2014 [12].

W 2013 roku w pracy pt. „**Impaired fibrinolysis is associated with the severity of aortic stenosis in humans**” (trzecia praca w cyklu) po raz pierwszy pokazałam zaburzenia fibrynolizy u pacjentów z AS, sugerując rolę systemowej hipofibrynolizy w progresji AS. Wykazałam, że u pacjentów z AS czas lizy skrzepu jest dodatnio skorelowany z grubością płatka zastawki aortalnej, stopniem zwapnienia zastawki oraz ekspresją fibryny i inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) zdeponowanych w tkance zastawki, jak również z nasileniem wady, mierzonym gradientami przez zastawkowymi i powierzchnią ujścia zastawki aortalnej. Wyniki te sugerują, że osoby o mniejszej wydajności lizy mogą być bardziej narażone na rozwinięcie zaawansowanej postaci AS. Ponadto, wykazałam, że mastocyty infiltrujące zastawki stenotyczne są alternatywnym źródłem PAI-1. Na tej podstawie sformułowałam hipotezę, że mastocyty (których obecność w zastawkach stenotycznych została potwierdzona również przez innych badaczy [13]) mogą być zaangażowane w lokalne zaburzenia fibrynolizy i mogą przyczyniać się do odkładania fibryny oraz kolagenu na powierzchni zastawki, a tym samym promować progresję AS. Hipoteza ta

Autoreferat

Joanna Natarska

może być dodatkowo poparta faktem, że w niniejszym badaniu obserwołam niewielkie ilości tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) ko-lokalizującego z PAI-1. Podobnej obserwacji dokonali Cho et al. [14] tyle, że u pacjentów chorych na astmę.

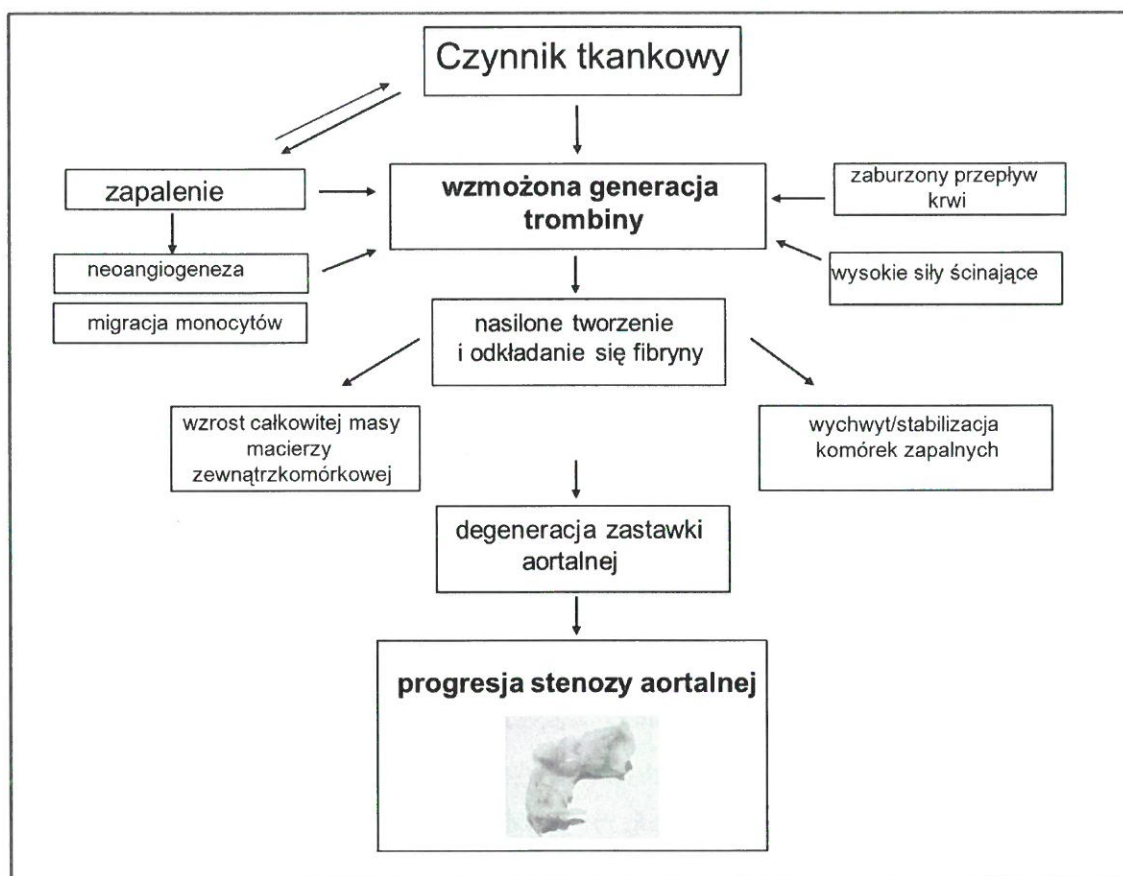
W pracy zatytułowanej **“Does diabetes accelerate the progression of aortic stenosis through enhanced inflammatory response within aortic valves?”** (czwarta w cyklu) badałam wpływ chorób towarzyszących, takich jak cukrzyca typu II na progresję AS. Wyniki tych badań opublikowałam w roku 2012 [6], stwierdzając u pacjentów z cukrzycą podwyższoną, w stosunku do chorych z izolowaną AS, ekspresję białka C-reaktywnego (CRP) w zastawkach aortalnych zarówno na poziomie białka, jak i mRNA. Co ciekawe, u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą poziom ekspresji CRP w zastawkach stenotycznych korelował z poziomem ekspresji TF na poziomie białka i mRNA ale nie z poziomem protrombiny. Obserwacja ta wymaga dalszej weryfikacji i rozszerzenia o badanie wpływu glikacji białek podporowych zastawki aortalnej na rozwój i progresję choroby, co miałam w zamiarze składając do NCN w konkursie OPUS wnioski o finansowanie projektu pt. „Cukrzyca jako czynnik przyspieszający progresję stenozy aortalnej: nowe mechanizmy molekularne”, które to finansowanie zostało mi przyznane na lata 2016-2019.

Pracę zamykającą mój cykl publikacji stanowi praca przeglądowa pt. **“Blood coagulation and fibrinolysis in aortic valve stenosis: links with inflammation and calcification”**, która jest po części podsumowaniem moich badań, a po części próbą skompilowania oraz usystematyzowania dotychczasowej wiedzy na temat roli układu krzepnięcia i fibrynolizy w AS w dostępnej w literaturze fachowej.

W pracy tej zaproponowałam schemat według którego dwa główne, występujące *in loco* w tkance zastawek aortalnych, czynniki krzepnięcia, tj. TF i fibryna mogą przyczyniać się do progresji AS (Rycina 2).

Autoreferat

Joanna Natarska



Niestety rola lokalnej i ogólnoustrojowej aktywacji krzepnięcia i upośledzenia mechanizmów fibrynolizy pozostaje nadal niejasna i wymaga dalszych badań. Obecna koncepcja rozwoju AS kładzie nacisk na rolę procesu zapalnego wewnątrz płatków zastawki aortalnej, podobnie jak w miażdżycy tętnic. Jednak mimo wielu patobiologicznych podobieństw pomiędzy AS a miażdżycą mechanizmy powstawania tych chorób są prawdopodobnie różne. Coraz więcej danych wskazuje, że miofibroblasty obecne w zastawce stenotycznej odgrywają kluczową rolę w zmianach patologicznych prowadzących do stenozы, odpowiadając za główne różnice pomiędzy patobiologią AS i miażdżycy [15]. Miofibroblasty fenotypowo są podobne do fibroblastów, które charakteryzuje konstytutywna ekspresja TF [16], jest więc wysoce prawdopodobne, że te komórki w znacznym stopniu przyczyniają się do miejscowej aktywacji kaskady krzepnięcia oraz że mogą wpływać na aktywności makrofagów zrekrutowanych do zastawek.

Konkludując, duża aktywność czynników krzepnięcia w obrębie wczesnych zmian stenotycznych oraz lokalne wytwarzanie trombiny, a tym samym fibryny, może stanowić główny mechanizm ochronny przed uszkodzeniem płatków zastawki, a produkcja mediatorów

Autoreferat

Joanna Natarska

pro- jak i przeciwzkrzepowych ma na celu utrzymanie hemostazy i zapobieganie powstawania zakrzepu. Taka strategia może jednak prowadzić do pojawienia się białek krzepnięcia pochodzenia zarówno płytkowego, jak i makrofagowego, które zaangażowane są w produkcję cytokin prozapalnych, zwiększenie migracji i proliferacji monocytów, przyczyniając się tym samym do progresji choroby. Ponadto fibrynoliza i produkty degradacji fibryny mogą upośledzać funkcje endotelium zastawki, a to z kolei prowadzi do zwiększenia przepuszczalności i migracji komórek zapalnych.

Hipoteza ta tłumaczyła by istnienie zaburzonej hemostazy we wczesnych i zaawansowanych etapach AS.

Moje badania ekspresji czynników krzepnięcia w płatkach zastawek stenotycznych przyczyniły się do rozwoju wiedzy na temat patobiologii stenozы aortalnej. Poznanie współzależności pomiędzy procesami zapalenia, kalcyfikacji i krzepnięcia pozwoli być może na wdrożenie nowych strategii terapeutycznych potencjalnie zwalniających lub/i hamujących progresję stenozы aortalnej, co jest szczególnie ważne w świetle wyników uzyskanych w programach ASTRONOMER i JUPITER, które wykazały, że stosowanie statyn nie jest w stanie zahamować progresji AS [18, 19]. Podobnych wniosków dostarczyły badania inhibitorów angiotensyny II [20] i biofosfonianów [21], a terapia AS antagonistami witaminy K, powodowała efekt prokalcyfikacyjny i progresję AS [22].

Ostatnie doniesienia dotyczące badań na modelu zwierzęcym dają nadzieję, że nowe leki przeciwkrzepliwe takie jak dabigatran, rywaroksaban, czy apiksaban mogą być przydatne u chorych z łagodną AS, zapobiegając jej postępowi. Wykazano, że dabigatran spowalnia rozwój miażdżycy i zwiększa stabilność blaszek miażdżycowych u myszy z niedoborem apolipoproteiny E [22]. Prawdopodobnie dabigatran wpływa na redukcję uwalniania cytokin prozapalnych i wytwarzanie metaloproteinaz macierzy komórkowej, a także zmniejszenie nacieku makrofagów [23]. Dlatego od roku 2015 kontynuuję ten wątek badawczy, realizując jako główny wykonawca grant NCN pt. „Ekspresja białek układu krzepnięcia jako czynnik nasilający miejscowy stan zapalny, zaburzenia apoptozy i kalcyfikację w ludzkich zwężonych zastawkach aortalnych: wpływ czynników modyfikujących aktywność krzepnięcia - ekspresja białek”

Ponadto zależność opisana w mojej pracy „Presence of B cells within aortic valves in patients with aortic stenosis: Relation to severity of the disease” (spoza cyklu) [6], dotycząca interakcji między komórkami B i makrofagami, i występowaniem korelacji pomiędzy liczbą

Autoreferat

Joanna Natarska

komórek B obecnych w zastawce a stopniem nasilenia wady pozwala poejrzewać iż, podobnie jak w eksperymentalnym modelu miażdżycy, w AS możliwe będzie wdrożenie nowych strategii terapeutycznych opartych na rytuksymabie czy belimumabie u chorych z rozpoznaną łagodną lub umiarkowaną AS, ograniczając rozwój choroby. Leki te skutecznie hamowały rozwój eksperymentalnej miażdżycy tętnic u myszy [24]. Jest to szczególnie interesujące, ponieważ strategie terapeutyczne oparte na deplecji komórek B są zatwierdzone w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i rozwoju miażdżycy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy.

Najważniejsze wyniki i osiągnięcia tych badań są następujące:

- ilość fibryny obecnej w zastawkach koreluje z nasileniem lokalnego procesu zapalnego i markerami trombinogenezy oraz fibrynolizy we krwi krążącej
- pacjentów ze stenozą aortalną charakteryzuje hipofibrynoliza układowa
- choroby towarzyszące, takie jak cukrzyca, mogą nasilać lokalny stan zapalny w zastawkach stenotycznych i być może tym samym przyczyniać się do progresji bądź nawet rozwoju wady

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

A) Autorstwo i współautorstwo publikacji naukowych

Mój dorobek naukowy obejmuje łącznie 18 recenzowanych publikacji naukowych, o łącznym współczynniku IF=70,495 i indeksie Hirscha 7.

Jestem autorem 2 prac przeglądowych (IF=7,431), współautorem 2 listów do redakcji (łączny IF= 22,852) i 1 opisu przypadku (IF=2,169)

Publikacje, których jestem autorem lub współautorem posiadają łącznie 123 cytowań (analiza bibliometryczna Biblioteki Medycznej UJ z dnia 08.06.2016).

Autoreferat

Joanna Natorska

B) Udział w konferencjach naukowych

Jako autor i współautor brałam udział w konferencjach krajowych i międzynarodowych, łącznie zaprezentowałam 38 doniesień na konferencyjnych w tym:

14 na zjazdach międzynarodowych

24 na zjazdach krajowych

Wygłosiłam 5 referatów ustnych, w tym 3 na zjazdach krajowych i 2 na zjazdach międzynarodowych.

C) Działalność dydaktyczna

Zarówno podczas studiów doktoranckich, jak i przez 2 kolejne lata po ich zakończeniu (lata 2001-2008), prowadziłam zajęcia dydaktyczne z Immunologii, Podstaw Biologii, Technik Immunobiologicznych i Immunologii Ewolucyjnej dla studentów kierunku Biologia i Biologia z Geografią na UJ oraz dla studentów Biotechnologii na Uniwersytecie Rolniczym. Obecnie prowadzę zajęcia Laboratory Diagnostics dla studentów medycyny w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców.

Jako kierownik *Pracowni Krakowskiego Centrum Badań i Technologii Medycznych* w KSS aktywnie uczestniczę w kształceniu studentów, będąc opiekunem praktyk studenckich dla studentów kierunku biotechnologia oraz inżynierii biomedycznej.

Jako wykładowca uczestniczę w Małopolskiej Nocy Naukowców z ramienia Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II (lata 2014-2015).

D) Udział w projektach badawczych

Od roku 2001 byłam i jestem głównym wykonawcą lub wykonawcą 4 projektów badawczych finansowanych ze środków KBN i NCN oraz 2 finansowanych ze środków *MNiSzW* (projekty statutowe). W grudniu 2015 roku, jako kierownik projektu, wystąpiłam do NCN w konkursie OPUS o finansowanie projektu badawczego pt. "Cukrzyca jako czynnik przyspieszający progresję stenozy aortalnej: nowe mechanizmy molekularne" i uzyskałam finansowanie na lata 2016-2019.

Autoreferat

Joanna Natarska

E) Nagrody i wyróżnienia

Moja praca naukowa została nagrodzona następującymi wyróżnieniami:

1. I-wsza Nagroda W Kategorii: Najlepsza Praca z Zakresu Badań Podstawowych Wygłoszona Na Kongresie PTK w roku 2009 za pracę pt. „Obecność fibryny w płatkach zastawek aortalnych u pacjentów ze stenozą aortalną: powiązania z generacją trombiny i właściwościami skrzepu”
2. I-wsza Nagroda W Kategorii: Najlepsza Praca z Zakresu Badań Podstawowych Wygłoszona Na Kongresie PTK w roku 2011 za pracę pt. „Clinical variables affecting the expression of coagulation proteins and inflammatory markers in human aortic valves with stenosis.”

F) Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem *Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych i Polskiego Stowarzyszenia Bankowania Tkanek i Komórek.*

G) Inne osiągnięcia

W roku 2010 *prof. A. Undas* wyznaczyła mi zadanie utworzenia i zorganizowania **Pracowni Badań Autoimmunologicznych w Szpitalu Jana Pawła II**, z czego z powodzeniem wywiązałam się (do dziś jestem osobą odpowiedzialną za funkcjonowanie pracowni).

Pracownia działa już szósty rok, wykonując badania z zakresu autoimmunologii zarówno dla pacjentów przychodni i oddziałów szpitalnych jak i pacjentów komercyjnych i rozwijając się systematycznie w miarę wzrastających potrzeb diagnostycznych.

W lutym roku 2014 zostałam kierownikiem nowo otwartych **Pracowni Krakowskiego Centrum Badań i Technologii Medycznych w KSS im. Jana Pawła II**, funkcję tą piastuję do dziś.

Autoreferat

Joanna Natarska

Literatura

1. Natarska J, et al., Evidence for tissue factor expression in aortic valves in patients with aortic stenosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119:636-43.
2. Natarska J, et al., Fibrin presence within aortic valves in patients with aortic stenosis: association with in vivo thrombin generation and fibrin clot properties. *Thromb Haemost.* 2011;105:254-60.
3. Natarska J, et al., Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. *Heart.* 2011;97:2023-8.
4. Natarska J, et al., Impaired fibrinolysis is associated with the severity of aortic stenosis in humans. *J Thromb Haemost.* 2013;11:733-40.
5. Natarska J, et al., Presence of B cells within aortic valves in patients with aortic stenosis: Relation to severity of the disease. *J Cardiol.* 2016;67:80-5.
6. Natarska J, et al., Does diabetes accelerate the progression of aortic stenosis through enhanced inflammatory response within aortic valves? *Inflammation.* 2012;35:834-40.
7. Czamara K, et al., Raman microspectroscopy of human aortic valves: investigation of the local and global biochemical changes associated with calcification in aortic stenosis. *Analyst.* 2015;140:2164-70.
8. Pilarczyk M et al., Calcification of aortic human valves studied in situ by Raman microimaging: following mineralization from small grains to big deposits. *J Raman Spectroscopy* 2013;44: 1222–29.
9. Marechaux S. et al. Identification of tissue factor in experimental aortic valve sclerosis. *Cardiovasc Path* 2009; 18: 67–76.
10. Breyné J, et al., Atherosclerotic-like process in aortic stenosis: activation of the tissue factor-thrombin pathway and potential role through osteopontin alteration. *Atherosclerosis* 2010;213:369-76.
11. Le Tourneau T et al., Ambivalent effect of aortic stenosis on von Willebrand factor and thrombin generation. Is transvalvular gradient the guilty party? *Heart.* 2011;97:1997-8.
12. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014;371:744-56.
13. Helske S, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1859-66
14. Cho SH, et al., Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human mast cells and its possible role in asthma. *J Immunol* 2000;165:3154-61.
15. Akerström F, et al. Aortic stenosis: a general overview of clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 239–50
16. Jude B, et al. Relevance of tissue factor in cardiovascular disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98: 667–71
17. Chan KL, et al., Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010;121(2):306-14.
18. Ridker PM, et al., Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluatin Rosuvastatin *N Engl J Med.* 2008;20:2195-2207.
19. O'Brien KD et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005;165:858-62.
20. Innasimuthu AL et al., Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis. *Echocardiography.* 2011;28:1-7.
21. Ing SW et al., Correlates of valvular ossification in patients with aortic valve stenosis. *Clin Transl Sci* 2009;2:431-35.
22. Lee IO, et al., The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343:253–58.
23. Kadoglou NP, et al., The beneficial effects of a direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, on the development and stability of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice: dabigatran etexilate and atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:367–74.
24. Tsiantoulas D et al., Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:296-302

