

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: **Bartłomiej GUZIK**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- 2002: **Dyplom lekarza medycyny**; Wydział Lekarski; Collegium Medicum UJ Kraków
- 2006 **Doktor nauk medycznych** (wyróżnienie) Wydział Lekarski; Collegium Medicum UJ; Kraków, Polska;
Tytuł: „*Rola anionu ponadtlenkowego w etiopatogenezie tętniaków aorty brzusznej*”,
przedmiot: kardiologia
Promotor: Prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka
- 2009 **Specjalizacja z Chorób Wewnętrznych**, Centrum Egzaminów Medycznych; Łódź; Polska
- 2013 **Specjalizacja z Kardiologii**; Centrum Egzaminów Medycznych; Łódź; Polska

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

- 2002-2003 Staż podyplomowy, Szpital Uniwersytecki; UJ CM.
- 2002-2003 Asystent techniczno-naukowy w Zakładzie Dydaktyki Medycznej UJ CM.
- 2003-2006 Asystent naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Dydaktyki Medycznej UJ CM.
- 2003-2009 Rezydent – Choroby Wewnętrzne Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków, Polska
- 2006-2009 Asystent naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Hemodynamiki IK UJ CM.
- 2009-2014 Starszy asystent naukowo-dydaktyczny w Klinice Kardiologii Interwencyjnej IK; UJ CM.
- 2009- Starszy Asystent – Oddział Kliniczny Kardiologii Interwencyjnej; Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków, Polska;
- 2014- Adiunkt w Klinice Kardiologii Interwencyjnej IK; Collegium Medicum UJ.

4. 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,

**Mechanizmy stresu oksydacyjnego
w naczyniach krwionośnych – wybrane aspekty.**

Na rozprawę habilitacyjną składa się łącznie cykl 5 prac dotyczących mechanizmów stresu oksydacyjnego w naczyniach ludzkich zarówno tętniczych jak i żylnych. Jako wstęp zostały wykorzystane dwa artykuły poglądowe opublikowane w *Thrombosis and Haemostasis oraz Czynniki Ryzyka*. Pozostałe 3 prace będące pracami badawczymi traktują o mechanizmach stresu oksydacyjnego w różnych naczyniach krwionośnych. Prace w *International Journal of Cardiology* oraz *Archives of Medical Science* dotyczyły immunofenotypowej manifestacji stanu zapalnego oraz klinicznych aspektów wolnych rodników w tętniakach aorty brzusznej. Prace były kontynuacją pracy stanowiącej moją rozprawę doktorską. Publikacja w *Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej* dotyczyła mechanizmów stresu oksydacyjnego w układzie żylnym. Całkowity IF artykułów składających się na osiągnięcie wynosi 15,666.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1. **Guzik Bartłomiej**, Sagan Agnieszka, Ludew Dominik, Mrowiecki Wojciech, Chwała Maciej, Bujak-Gizycka Beata, Filip Grzegorz, Grudzien Grzegorz, Kapelak Bogusław, Żmudka Krzysztof, Mrowiecki Tomasz, Sadowski Jerzy, Korbut Ryszard, Guzik Tomasz J. Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms - Association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity. *Int. J. Cardiol.* 2013: Vol. 168, nr 3, s. 2389-2396, IF: 6.175; MNiSW:35
2. **Guzik Bartłomiej**, Chwała Maciej, Matusik Paweł, Ludew Dominik, Skiba Dominik, Wilk Grzegorz, Mrowiecki Wojciech, Batko Bogdan, Cencora Andrzej, Kapelak Bogusław, Sadowski Jerzy, Korbut Ryszard, Guzik Tomasz J. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human varicose veins. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2011: T. 121, nr 9, s. 279-286, IF: 1.367; MNiSW:10
3. Mrowiecki Wojciech, Sagan Agnieszka, **Guzik Bartłomiej**, Śliwa Tomasz, Ignacak Adam, Mrowiecki Tomasz, Guzik Tomasz Jan. Inflammatory aortic abdominal aneurysm - immunophenotypic characterization of inflammatory infiltrate. *Arch. Med. Sci.* 2014: Vol. 10, nr 6, s. 1258-1262, IF: 2.030; MNiSW:25
4. Matusik Paweł, **Guzik Bartłomiej**, Weber Christian, Guzik Tomasz J. Do we know enough about the immune pathogenesis of acute coronary syndromes to improve clinical practice? *Thromb. Haemost.* 2012: Vol. 108, nr 3, s. 443-453 IF: 6.094 MNiSW:35
5. **Guzik Bartłomiej**, Ignacak Adam, Andres Marek, Żmudka Krzysztof, Naruszewicz Marek, Guzik Tomasz. Czynniki ryzyka i etiopatogeneza tętniaków aorty brzusznej. *Czynniki Ryzyka* 2012, nr 1, s. 6-16

łącznie punktacja cyklu publikacji IF – 15,666; MNiSW 105

c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Stres oksydacyjny leży u podstawy dysfunkcji śródbłonna, który jest zaburzeniem równowagi między czynnikami ochronnymi, a czynnikami aktywującymi śródbłonek. Wiedza na temat znaczenia stresu oksydacyjnego oraz jego mechanizmów w etiopatogenezie szeregu chorób rośnie z każdym dniem. W cyklu publikacji prezentowanych do osiągnięcia habilitacyjnego, skupiałem się na znaczeniu wolnych rodników w tętniakach aorty brzusznej oraz żylakach.

Wolne rodniki tlenowe biorą udział we wszystkich procesach uczestniczących w formowaniu się tętniaka tj. procesie zapalnym, proteolitycznej degradacji elementów tkanki łącznej, czy biomechanicznym uszkodzeniu ściany aorty. Stres oksydacyjny w ścianie naczynia, obserwowano zarówno u chorych z tętniakiem, jak i w eksperymentalnych modelach, gdzie tętniaki były indukowane. Wolne rodniki tlenowe odgrywają istotną rolę we wszystkich etapach procesu zapalnego, aktywują proteainazy, które z kolei mogą dalej nasilać zwiększoną produkcję wolnych rodników. Wpływają również na apoptozę, do której dochodzi podczas formowania się tętniaków.

W ostatnich latach wykazano, iż dysfunkcji śródbłonna towarzyszy znacznego stopnia stres oksydacyjny związany z nadprodukcją anionu nadtlenkowego ($O_2^{\cdot -}$). Stres oksydacyjny to stan, w którym produkcja wolnych rodników tlenowych przewyższa przeciwutleniające możliwości komórek, co prowadzi do ujawnienia się toksycznych właściwości wolnych rodników, równocześnie z utlenianiem białek, lipidów oraz DNA. Stres oksydacyjny może w istotny sposób uczestniczyć w patogenezie tętniaków aorty przez zmniejszenie aktywności NOS oraz biodostępności NO. Możliwe są także bezpośrednie działania warunkujące wzrost ekspresji i aktywacji metaloproteinaz tkankowych. Udokumentowano indukcję licznych prozapalnych genów i oksydacyjnej modyfikacji białek. Są dowody na indukowanie apoptozy komórek mięśniówki gładkiej naczyń.

Zmniejszona biodostępność NO i bezpośrednie oddziaływanie wolnych rodników tlenowych na komórki zapalne, powodują zwiększenie ekspresji cytokin. W modelach zwierzęcych AAA zauważono zwiększoną ekspresję IL-6, IL-1 α , IL-1 β , IL-8, TNF- β R. Potwierdzono zwiększone stężenie TNF- α w osoczu pacjentów z AAA. Zauważono również zwiększoną ekspresję TACE (enzym konwertujący TNF- α) w komórkach ściany AAA. Delecja TACE była związana z zahamowaniem tworzenia się tętniaka aorty brzusznej w modelach zwierzęcych.

Aktywowane komórki zapalne same stają się źródłem wolnych rodników, które dalej rozwijają i podtrzymują proces zapalny w ścianie aorty. Aktywowane komórki zapalne są także źródłem enzymów proteolitycznych, miejscem peroksydacji lipidów oraz regulują apoptozę. Nieznany

pozostaje czynnikiem wywołujący naciekanie ściany aorty komórkami zapalnymi.

Wolne rodniki tlenowe dwojako wpływają na regulację proteolizy. Z jednej strony zarówno przez proces zapalny, jak i bezpośrednio działaniem zwiększają ekspresję genów enzymów trawiących macierz. Z drugiej strony zwiększają aktywność metaloproteinaz. W eksperymentalnych modelach stresu oksydacyjnego zauważono zwiększoną ekspresję genów, a także aktywność, MMP-9, MMP-12, MMP-8 oraz dla kolagenazy.

Pierwszy artykuł składający się na to osiągnięcie, skupiał się na poszukiwaniu źródeł wolnych rodników tlenowych w żyłach zmienionych żylakowo (*PAMW 2011, 121 (9) 279-286*). Choroba żylakowa jest bardzo częstym schorzeniem w krajach rozwiniętych. Doniesienia naukowe wykazały, iż stres oksydacyjny jest zwiększony w żyłach żylakowych (varicose veins – VV) czy w przypadku niewydolności żylniej. Ze względu na to, iż szczegółowe mechanizmy stresu oksydacyjnego w VV pozostają nieznane, podjęliśmy próbę poszukiwania enzymatycznych źródeł. Badaniu poddaliśmy zarówno żyły odpiszczelowe zmienione żylakowo, jak i zdrowe, pochodzące od pacjentów, którzy byli poddawani operacji „bajpasów”. Porównaliśmy również produkcję anionorodnika ponadtlenkowego w segmentach dystalnych żył z jego produkcją w segmentach proksymalnych.

Dystalne i proksymalne segmenty żył żylakowych (14 chorych w wieku $52,3 \pm 3,5$ roku) i kontrolnych (15 chorych w wieku $56 \pm 4,0$ lata) uzyskiwano odpowiednio podczas chirurgicznego usuwania żylaków lub planowych zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego. Pacjenci byli dobrani pod względem wieku, płci i głównych czynników ryzyka miażdżycy. Anionorodnik ponadtlenkowy mierzono za pomocą chemiluminescencji zależnej od lucygeniny (LGCL) z wykorzystaniem niskiego jej stężenia ($5 \mu\text{mol/l}$). Oznaczenia były wykonywane w obecności inhibitorów oksydaz i bez nich, w celu poszukiwania źródła enzymatycznego. Do tego celu wykorzystywaliśmy poniższe inhibitory poszczególnych oksydaz: difenyleneiodonium – inhibitor oksydaz flawinowych (DPI; $10 \mu\text{M}$, Sigma), Apocyninę – swoisty inhibitor aktywacji NAD(P)H oksydazy ($300 \mu\text{M}$ Calbiochem); Oksypurinol – inhibitor oksydazy ksantynowej ($100 \mu\text{M}$, Sigma), Ester Metylowy L-NG-nitroargininy (L-NAME; $100 \mu\text{M}$, Sigma); Rotenon – inhibitor oksydaz mitochondrialnych ($100 \mu\text{M}$, Sigma). Specyficzność dla anionorodnika ponadtlenkowego była potwierdzona przez inkubację z jej wymiataczem – dysmutazą ponadtlenkową (SOD, 500U/l , Sigma). Oznaczenie produkcji anionu ponadtlenkowego było mierzone pośrednio jako ilość światła emitowanego, w przeliczeniu na jednostkę suchej masy. Metodyka ta była analogiczna do tej wykorzystywanej w pierwszej pracy z osiągnięcia, tam też dodatkowo opisana.

Obserwowaliśmy zwiększoną produkcję anionorodnika ponadtlenkowego u pacjentów z żylakowo zmienionymi żyłami względem tych kontrolnych (HSV). Wzrost ten szczególnie był widoczny w dystalnych odcinkach naczyń żylakowych. Istotny statystycznie wzrost produkcji

zależny od lokalizacji (proksymalny vs dystalny) obserwowany był jedynie w żylakowatych naczyniach. Wzrost produkcji w dystalnym odcinku żyłaka był prawie 2-krotny względem odcinka proksymalnego. W kontrolnych naczyniach, w których produkcja anionorodnika ponadtlenkowego nie była podwyższona, nie obserwowano istotnej różnicy pomiędzy proksymalnym, a dystalnym odcinkiem. Co więcej produkcja w proksymalnym odcinku ściśle korelowała z produkcją w dystalnym odcinku w naczyniach kontrolnych ($R=0.71$, $P<0.01$); Tej korelacji nie było w naczyniach żylakowatych ($R=0.35$, $P=NS$);

W toku badań zauważono, iż głównym źródłem anionorodnika ponadtlenkowego w żylakowo zmienionych naczyniach żylnych, była oksydaza dwunukleotydu nikotyno-amidoadeninowego (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate – NADPH) i dysfunkcyjna syntaza tlenu azotu (nitric oxide synthase – NOS). Największa inhibicja była obserwowana po inkubacji z DPI oraz apocyniną, co wskazuje na NADPH oksydazę, jako główne źródło anionorodnika. L-NAME wykazywało też znamienne statystyczną redukcję produkcji anionorodnika ponadtlenkowego względem do natywnego fragmentu. Wskazywało to na NOS, jako drugie istotne źródło produkcji wolnych rodników tlenowych.

To badanie, jako pierwsze, wykazało stopień produkcji anionorodnika ponadtlenkowego w żylakach względem normalnych, niezmienionych żył. Jako pierwsza wskazała zwiększoną produkcję tego anionorodnika w dystalnych odcinkach naczyń.

Jako główne źródło anionu ponadtlenkowego wskazaliśmy oksydazę NADPH, podobnie jak w zmienionych miażdżycowo naczyniach żylnych, podobnie jak w tętniakach aorty brzusznej. Określenie źródeł wolnych rodników tlenowych, stwarza potencjalne miejsce interwencji terapeutycznej, co wymagałoby badań klinicznych na większej populacji.

Głównym celem badań przeprowadzanych u pacjentów z tętniakami aorty brzusznej było poszukiwanie powiązania pomiędzy czynnikami klinicznymi, a produkcją wolnych rodników tlenowych. Celem badań nad oceną stresu oksydacyjnego u tych chorych, było określenie znaczenia wolnych rodników tlenowych w etiopatogenezie tego złożonego procesu, jak i ustalenie potencjalnych źródeł tych cząstek (*Int. J. Cardiol. 2013: Vol. 168, s. 2389-2396*).

W pierwszym etapie badań określiliśmy poziom stresu oksydacyjnego w osoczu za pomocą określenia poziomu osoczkowego melanodialdehydu (MDA) jako uznanego surogatu poziomu stresu oksydacyjnego. Pacjenci z tętniakiem aorty brzusznej mieli znamienne statystycznie większy poziom MDA względem grupy kontrolnej (grupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym). Następnie z wykorzystaniem chemiluminescencji indukowanej lucygeniną, mierzonej pod postacią relatywnych jednostek światła (RLU/s/mg suchej masy) ocenialiśmy poziom produkcji wolnych rodników tlenowych. Nasze badania wykazały, iż produkcja ta w segmentach poszerzonych tętniakowo była znamienne większa aniżeli w segmentach

granicznych tętniaka (prawidłowa ściana tętniaka). Immunohistochemiczne barwienie z wykorzystaniem DHE potwierdziło większe wybarwienie ściany tętniaka, względem kontrolnego fragmentu. Wykorzystując tą samą metodologię, jak w przypadku żyłaków opisanych powyżej, określiliśmy iż głównym źródłem anionów ponadtlenkowych są NADPH oksydaza oraz NOS. Analiza podjednostek NADPH oksydazy wykazała zwiększoną ekspresję mRNA dla p22phox i nox2 w segmentach tętniakowych, w porównaniu do kontroli.

W poszukiwaniu czynników klinicznych, które mogą mieć wpływ na poziom stresu oksydacyjnego w tętniakach aorty brzusznej uwzględniliśmy skalę Verezano (skala klinicznej oceny ryzyka operacji tętniaków aorty brzusznej). Pacjenci, którzy mieli >3 punktów w tej skali, wykazywali znacznie większą produkcję anionu ponadtlenkowego (3-krotny wzrost). Analizując poszczególne czynniki ryzyka, płeć męska i nadciśnienie nie wiązały się ze zwiększoną produkcją anionu ponadtlenkowego, którą obserwowano w przypadku pacjentów palących, z hypercholesterolemią czy z chorobą niedokrwienną serca. W tych przypadkach wzrost produkcji był znamieny statystycznie.

Na sam koniec analizowaliśmy wpływ rozmiaru tętniaka na produkcję wolnych rodników tlenowych. Większe tętniaki wiązały się z większym poziomem produkcji anionu ponadtlenkowego.

Trzeci artykuł z cyklu dotyczył stresu oksydacyjnego w tętniakach aorty brzusznej (*Arch Med Sci*, 2014, 6, s.1258-1262). W tym badaniu uwaga była skupiona na zapalnym procesie toczącym się w tętniakach. Zapalne tętniaki stanowią około 5-10% wszystkich, charakteryzując się grubą, sztywną ścianą z dużą infiltracją komórek zapalnych, jak i zwłóknieniem zaotrzewnowym. Zmianom tym zawsze towarzyszy podwyższenie poziomu markerów zapalnych. Jest to o tyle istotna podgrupa pacjentów z tętniakami aorty, iż ich naprawa wiąże się z większą ilością powikłań, jak i dłuższą rekonwalescencją.

Wpływ klasycznych czynników ryzyka na rokowanie u pacjentów z zapalnym tętniakiem jest znacznie większy aniżeli klasycznego tętniaka. Z reguły są to większe tętniaki. Bardzo ciekawe jest to, iż praktycznie 90% pacjentów skarży się na objawy bólowe w jamie brzusznej czy pleców, utratę masy ciała czy podwyższone markery zapalne (CRP, WBC, czy OB). Są to objawy wysoce niespecyficzne, ale których współistnienie przy rozpoznaniu AAA w oparciu o CT czy USG powinno nas nakierować na możliwość gorszego rokowania wynikającego z tętniaka zapalnego aorty. W chwili obecnej nie ma ogólnodostępnych metod diagnostyki zapalnego tętniaka.

Jeden z takich tętniaków zapalnych został przez nas scharakteryzowany szczegółowo. Pacjentem był 60-letni mężczyzna, ze znaczną otyłością (BMI 30mg/m²) zdiagnozowany 2 lata wcześniej. Przez ten okres, tętniak powiększył się z 4 cm do 6 cm. Pacjent miał wszystkie

czynniki ryzyka: palenie, miażdżycę tętnic wieńcowych leczoną kilkukrotnymi angioplastykami.

W trakcie operacji od pacjenta pozyskano niewielki fragment chorej ściany tętniaka, w regionie maksymalnego poszerzenia.

Komórki pozyskane z krwi pełnej, były inkubowane ze znakowanymi fluorescencyjnie przeciwciałami (anti-CD45 PeCy7, anti-CD3 PerCP, anti-CD4 APC, anti-CD8 APC-H7, anti-CD25 PE, anti-CD69 FITC, anti-CD28). Tych samych przeciwciał użyto do znakowania komórek ze ściany jak i przydanki tętniaka. Sama ściana tętniaka, po odpowiednim przygotowaniu, polegającym na oddzieleniu przydanki od pozostałych warstw ściany. Identyfikacja komórek, zarówno w ścianie, jak i przydanki była przeprowadzona z wykorzystaniem cytometrii przepływowej.

Ściana tętniaka była znacząco nacieczona limfocytami. Profil komórek znacząco różnił się od profilu komórkowego we krwi obwodowej. Szczególnie zauważalna była koncentracja limfocytów T – stanowiły 68% wszystkich limfocytów. Były to głównie komórki CD4+; ale także aktywowane limfocyty T CD8+ znajdowały się w ścianie tętniaka. Stężenie markera wczesnej aktywacji - CD69 – było znacznie większe w ścianie, aniżeli we krwi (30% w IAAA vs 1% w krwi). Limfocyty T prezentowały dużą ekspresję receptora CCR5 dla chemokin RANTES, co mogłoby stanowić częściowe wytłumaczenie dla dużej rekrutacji limfocytów T.

Po operacji u pacjenta rozwinęła się gorączka, której nie towarzyszyło rozwinięcie infekcji i mogło być tłumaczone zapalnym charakterem tętniaka. Badania coraz częściej wskazują, iż obecność starzejących się limfocytów T CD8+ może sugerować rolę infekcji wirusowej lub ukrytego endogennego procesu autoimmunologicznego. We krwi pacjenta z tętniakiem zapalnym obserwowano podwyższony poziom granulocytów oraz zmniejszenie poziomu komórek mononuklearnych względem tych, które są obserwowane u pacjentów z miażdżycowymi tętniakami. W ścianie tętniaka zapalnego obserwowaliśmy znacznie większy naciek leukocytami (80% komórek przydanki vs. 40% w miażdżycowym tętniaku) – głównie były to aktywowane limfocyty T.

Wspomniany przypadek, pokazuje rolę starzejących się limfocytów CD8+ (TCD28 null), których rola była dotąd opisywana w nadciśnieniu tętniczym. Nasze badanie pokazuje, iż nadprodukowane w tętniaku zapalnym, chemokiny RANTES mogą odgrywać ogromną rolę w całym procesie zapalnym. W przyszłości mogą stanowić potencjalny ciekawy cel terapeutyczny.

Najciekawszą obserwacją u tego pacjenta było to, iż pomimo braku dużych wartości wskaźników zapalnych (CRP czy WBC), zaobserwowaliśmy zupełnie odmienną konstelację

komórek zapalnych - aktywowanych limfocytów T, z potencjalnie szczególną, cytotoksyczną rolą komórek CD8+ o fenotypie starzejącym się.

To właśnie charakterystyka infiltracji ściany tętniaka jest w stanie, znacznie lepiej odzwierciedlić charakter tętniaków, aniżeli zwykłe markery zapalne takie jak CRP czy ilość białych ciałek krwi.

W czwartym artykule składającym się na osiągnięcie, próbowaliśmy podjąć próbę oceny roli stresu oksydacyjnego w ostrych zespołach wieńcowych (OZW); (*Thromb. Haemost. 2012: Vol. 108, nr 3, s. 443-453*). Jest to kolejne schorzenie, w którym stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę. Tym razem podjęliśmy próbę poszukiwania odpowiedzi w istniejących już doniesieniach. Wiadomo, iż niestabilne blaszki miażdżycowe są nacieczone przez makrofagi i limfocyty T. Aktywowane komórki dendrytyczne wchodzi w interakcje głównie z komórkami Th1 czego efektem jest produkcja interferonu-gamma (IFN- γ), TNF- α . Do tego dołączają się komórki T: CD28null-CD4 i CD8 oraz aktywacja receptorów głównie Toll-like-receptors (TLR2 i TLR4). Tak powstały proces zapalny prowadzi do modyfikacji i aktywacji płytek krwi oraz propagacji skrzepu fibrynowego, które są kluczowe dla OZW.

Poznanie mechanizmów blaszki niestabilnej, czyli wzajemnej relacji procesów atherotrombotycznych, procesu zapalnego, stresu oksydacyjnego z regulacją odpowiedzi immunologicznej pozwoli prostsze wskazywanie pacjentów, którzy zagrożeni są OZW. Połączenie tak wyłonionych biomarkerów z nowoczesnymi technikami obrazowania, jak optycznej koherentnej tomografii wewnątrzwieńcowej (OCT) czy takiej ultrasonografii (ICUS) oraz technik nieinwazyjnych, jak wysokiej rozdzielczości tomografia, rezonans magnetyczny (MRI) czy PET-CT z wykorzystaniem 18F-fluorodeoxyglucozy (18F-FDG). Przede wszystkim poznanie dokładnych mechanizmów pęknięcia blaszki miażdżycowej oraz znaczenia opisywanych procesów w rozwoju OZW może stworzyć potencjalnie nowy system diagnostyczny, który mógłby przewidzieć wystąpienie OZW, a idąc dalej pozwalały by na immunomodulację OZW. Już w tej chwili leki stosowane w OZW (statyny czy leki przeciwplatekcyjne) wykazują działanie przeciwzapalne. Poszukiwanie nowych leków powinno być nakierowane na cytokiny czy receptory TLRs.

Ostatnia praca z cyklu osiągnięcia, to przegląd wiedzy o czynnikach ryzyka rozwinięcia tętniaka aorty brzusznej (Czynniki Ryzyka 2012, nr 1, s. 6-16). Dwie prace oryginalne z osiągnięcia dotyczyły właśnie tętniaków aorty brzusznej.

Jednym z najważniejszych czynników ryzyka jest palenie tytoniu. Częstość AAA rośnie wraz ze wzrastającą liczbą paczko-lat. Dodatkowo palenie tytoniu prowadzi też do rozwinięcia się przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, która w badaniach epidemiologicznych okazała się niezależnym czynnikiem predysponującym do pęknięcia tętniaka. Kolejnym czynnikiem

ryzyka AAA jest nadciśnienie tętnicze. Wiąże się z przyspieszeniem rozwoju tętniaka. U palaczy relatywne ryzyko wystąpienia tętniaka aorty brzusznej było 3,4-krotnie większe przy ciśnieniu rozkurczowym >90mmHg. Nadciśnienie tętnicze zarówno przez mechaniczne oddziaływanie jak i między innymi przez generowanie dysfunkcji śródbłonna i stres oksydacyjny odgrywa swoją rolę w etiopatogenezie tętniaków aorty brzusznej. Rola zaburzeń gospodarki lipidowej nie jest jednoznaczna w etiopatogenezie AAA. W literaturę są sprzeczne doniesienia odnoszące się właśnie do roli zaburzeń lipidowych. Na pewno dyslipidemie wrodzone występują częściej u pacjentów z AAA. U mężczyzn AAA występuje ponad 4 razy częściej niż u kobiet.

W literaturze brak jest nadal jednoznacznych mechanizmów, prowadzących do rozwinięcia tętniaków aorty brzusznej. Proces ten jest niezmiernie złożony i opiera się o kilka mechanizmów, które wydają się odgrywać kluczową rolę. Należą do nich proces zapalny, proteolityczna degradacja elementów tkanki łącznej, mechaniczny uraz ściany aorty, predyspozycje rodzinne (czynniki genetyczne).

Jednym z procesów łączącym większość z tych mechanizmów jest dysfunkcja śródbłonna. Rozwój stanu zapalnego w ścianie naczyń bardzo często jest powiązany z dysfunkcją i/lub uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego, ze względu na jego liczne działania naczyniopochodne. Upośledzenie funkcji przeciwzapalnej prowadzi do dysregulacji ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna, co moduluje naciekanie ściany naczynia przez komórki zapalne: monocyty, makrofagi i limfocyty. Tlenek azotu hamuje ekspresję ICAM i VCAM. W tętniakach aorty brzusznej zauważono zwiększone nacieczenie ściany komórkami zapalnymi, tak więc brak przeciwzapalnych efektów NO może odgrywać tu istotną rolę.

Upośledzeniu ulega również przeciwzakrzepowa funkcja śródbłonna, polegająca przede wszystkim na produkcji PGI₂ przez cyklooksygenazę śródbłonną oraz syntazę prostacyklinową, powoduje to zwiększenie agregacji płytek, a stymulacja cyklazy adenylicznej zwiększa stężenie cAMP. Obecność przewlekłego procesu zapalnego w ścianie tętniaka wykazano wielokrotnie. W preparatach histologicznych stwierdzono nacieczenie makrofagami, monocytami i limfocytami. Nacieki komórek zapalnych dotyczą praktycznie wszystkich warstw aorty (intymy, medii i przydanki). Komórki te wytwarzają wiele cytokin i innych aktywnych biologicznie substancji. Stężenia cytokin IL-1 β oraz IL-6 w surowicy korelują z rozmiarem tętniaka.

Proces zapalny prowadzi do zwiększonej aktywności enzymów proteolitycznych niszczących strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) i ułatwia i/lub utrwala rozwój poszerzenia. Odpowiadają za to przede wszystkim metaloproteinazy tkankowe (MMPs) oraz ich białka regulujące (TIMPs). Wielu badaczy koncentruje się na znaczeniu metaloproteinaz w patogenezie tętniaków aorty. Cytokiny, takie jak IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , zwiększają ekspresję

MMP, a także przyspieszają proces wymiany macierzy zewnątrzkomórkowych. W wielu badaniach podkreślano rolę procesów proteolitycznych, jako ważnego patomechanizmu poszerzenia tętniakowego. Enzymami zaangażowanymi w ten proces są przede wszystkim metaloproteinazy (MMP), a także aktywatory plazminogenu, katepsyny i inne. Mechanizmy regulacji ekspresji i aktywności MMP, zwłaszcza w odniesieniu do patogenezy tętniaków aorty, nie zostały do końca wyjaśnione. Źródłem tych enzymów są makrofagi oraz komórki mięśniówki gładkiej (SMC). Enzymy te w warunkach prawidłowych uczestniczą w procesie remodelingu tkankowego. W AAA dochodzi do zachwiania równowagi między ekspresją proteinaz i ich aktywacją, a produkcją ich endogennych inhibitorów. Ekspresja metaloproteinazy 2 (MMP-2, gelatynaza A), MMP-9 (gelatynaza B) oraz MMP-12 (elastaza makrofagowa) czy MMP-7 (matrylizyna) jest zwiększona w tętniakach aorty brzusznej. Metaloproteinazy te odpowiadają przede wszystkim za trawienie włókien elastynowych. Rolę w trawieniu pozakomórkowego kolagenu przypisuje się kolagenazom MMP-1 (kolagenaza-1) i MMP-13 (kolagenaza-13). Niedawno opisano rolę MMP-8 (kolagenazy neutrofilowej) w etiopatogenezie tętniaków aorty brzusznej. Opisano też zdolność aktywacji MMP-2 przez inne MMP, zwłaszcza MMP-14.

Regulacja ekspresji jest także zmieniana przez wolne rodniki tlenowe, które mogą regulować dodatkowo ten proces. Stres oksydacyjny, a zwłaszcza anionorodnik ponadtlenkowy, może uczestniczyć w wielu procesach formowania się tętniaka. Jak wspomniano, odgrywa on kluczową rolę na wszystkich etapach procesu zapalnego. Rzeczywiście, w literaturze opisywano rolę produkcji anionu ponadtlenkowego zarówno w samoistnych AAA, jak i w eksperymentalnych modelach AAA, jednak większość prac dotychczas prowadzonych dotyczyła modeli zwierzęcych oraz doświadczeń *in vitro*. Anion ponadtlenkowy przez wywołanie dysfunkcji śródbłonka powoduje zwiększenie ekspresji cząstek adhezyjnych, takich jak ICAM-1. Ułatwia to migrację do ściany aorty komórek zapalnych (makrofagi, monocyty oraz limfocyty), które same mogą stawać się źródłem anionu ponadtlenkowego. Stres oksydacyjny może powodować zwiększenie produkcji cytokin w komórkach zapalnych. Stres oksydacyjny może także odgrywać pewną rolę w regulowaniu procesu proteolizy w ścianie aorty, zarówno przez zwiększenie ekspresji genów dla tych enzymów, jak i ich aktywowanie. Zwiększona ekspresja genów dla MMP-9, MMP-12, MMP-8 oraz dla kolagenazy została opisana w literaturze. W procesie formowania się tętniaka odgrywa rolę także proces apoptozy, który może być indukowany przez stres oksydacyjny. Jasne określenie źródeł i mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększony stres oksydacyjny w tętniakach aorty brzusznej oraz określenie ich związków z progresją degradacji ściany aorty może pozwolić w przyszłości na zastosowanie nowych strategii antyoksydacyjnych w zapobieganiu tętniakom aorty brzusznej i ich leczeniu.

Podsumowanie

Powyższy cykl prac dotyczących mechanizmów stresu oksydacyjnego w różnych chorobach począwszy od miażdżycy, tętniaków aorty brzusznej zarówno miażdżycowych jak i zapalnych, żylakach a skończywszy na ostrych zespołach wieńcowych. We wszystkich stanach chorobowych poziom stresu oksydacyjnego był podwyższony. W większości źródła anionorodnika ponadtonowego były podobne i stanowiły to oksydazę NADPH oraz NOS.

Doniesienia z powyższego cyklu prac, w połączeniu z obszerną literaturą, która cały czas jest tworzona, pozwala mieć nadzieje, iż w niedalekiej przyszłości wyłonione zostaną mechanizmy rozwoju poszczególnych schorzeń, które doprowadzą do pojawienia się terapii specyficznej. Analizując doniesienia aktualne, przekonanie o terapiach immunomodulujących wpływających na rozwój miażdżycy czy żylaków, a w najlepszym przypadku ostrych zespołów wieńcowych, wydaje się coraz bardziej prawdopodobne. Istnieje na pewno potrzeba dalszego zgłębiania mechanizmów oraz kolejnych aspektów stresu oksydacyjnego w chorobach cywilizacyjnych.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

a) Analiza bibliometryczna

- i. 26 prac oryginalnych, w tym 9 opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor (łącznie impact factor z prac oryginalnych = 37,356).
- ii. 5 prace poglądowe w tym jedna opublikowana w czasopiśmie posiadającym impact factor (łącznie impact factor z prac poglądowych = 6,094).
- iii. 1 opis przypadku.
- iv. 1 rozdział w podręczniku
- v. 2 praca popularno-naukowa
- vi. 69 streszczeń ze zjazdów (w tym 25 ze zjazdów międzynarodowych)
- vii. 2 listy do redakcji czasopism (impact factor = 2,553)

Całkowita punktacja (nie zawiera streszczeń, listów do redakcji, publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism; vide analiza bibliometryczna BM UJ CM 952.833.270.2017)

Impact Factor = 43,45

KBN/MNiSW = 307

Liczba cytowań: 402 (ISI Web of Science 1945-2017 z dnia 09.12.2017r.)
(bez autocytowań: 397)

Indeks Hirscha: 6 (ISI Web of Science 1945-2017 z dnia 09.12.2017r.)

b) Pozostała tematyka badań

- a. Przedmiotem moich badań klinicznych są interwencje sercowo naczyniowe, co jest związane z moją pracą codzienną. Jedną z najciekawszych grup pacjentów to ci z krańcową niewydolnością serca, szczególnie u pacjentów z przeszczepionym sercem (HTX). Poszukiwaliśmy czynników wpływających na rokowanie u tych chorych. Wykonaliśmy analizę head-to-head z analizą przeżycia. Obserwowaliśmy po 33 pacjentów z każdej grupy przez średnio 3.63 lat. Pacjenci po angioplastyce naczyń w przeszczepionym sercu krócej żyli aniżeli pacjenci po angioplastyce, ale bez HTX ($P=0.04$). W analizie przeżycia skorygowanej w modelu regresji nie było różnic w przeżyciu pomiędzy tymi grupami pacjentów po angioplastyce (z HTX vs bez HTX: HR:1.06; 95%CI: 0.10-11.24). Przewlekła niewydolność nerek była głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko śmiertelności (HR 29.9; 95%CI: 2.3-393). Analizie poddaliśmy także inne punkty końcowe. W okresie obserwacji, pacjenci po HTX znacząco mieli częściej istotne krwawienia w porównaniu do grupy kontrolnej (27% vs. 3%, $P<0.05$). Pomimo interwencji sercowo naczyniowej nie było różnic co do częstości zawału mięśnia serca czy konieczności rewaskularyzacji w obserwacji odległej. Co ciekawe, w naszej grupie, sam fakt przeszczepu nie pogarszał rokowania u chorych po PCI. Dopiero powikłania wynikające ze stosowania leczenia immunosupresyjnego tak. Oczywiście tak daleko idący wniosek musi być potwierdzony na znacznie większej grupie pacjentów. (*Coronary revascularisation after*

heart transplant – the search for prognostic factors. Ach.Med.Sci. 2017)

- b. Jednym z głównych tematów badań, poruszanych przeze mnie jest wpływ interwencji sercowo naczyniowych na pacjentów w wieku podeszłym. Aktualnie prowadzimy ocenę wczesną i odległą funkcji kognitywnych i poziomu aktywności u pacjentów powyżej 65r.z. Wstępem do tej tematyki była analiza tej populacji na przestrzeni 10 lat (*OZW bez uniesienia odcinka ST u osób w wieku podeszłym. Kardiol. Dypl. 2012*)
- c. Ogromną grupą pacjentów (>12tys), której analizie podjęliśmy się – to chorzy, którzy poddawani są konsultacji wielodyscyplinarnej HeartTeam®. Konsultacje te odbywają się codziennie. W pracy opublikowanej w Przeglądzie Lekarskim analizowaliśmy jedną z podgrup pacjentów. Dane dotyczące 897 pacjentów, w tym 799 kwalifikowanych do CABG oraz 98 do PCI, zostały przeanalizowane w kontekście klinicznych rezultatów leczenia. Decyzje zespołu sercowego znalazły zastosowanie u 92,1% oraz 87,5% pacjentów kwalifikowanych odpowiednio do CABG oraz do PCI. Szczególną grupą, która nas interesowała byli to pacjenci, u których doszło do zmiany decyzji co do formy leczenia. W przypadku braku zastosowania się do zaleceń HT w grupie CABG, w porównaniu do leczenia zgodnego z HT, obserwowano istotnie wyższą częstość zawałów serca oraz rewaskularyzacji (odpowiednio 9,6% vs 2,5% oraz 13,5% vs 6,3%, $p < 0,05$). W podgrupie kwalifikowanej do PCI niezastosowanie leczenia proponowanego przez zespół sercowy wiązało się z większą częstością złożonych punktów końcowych (MACE) oraz większym odsetkiem zgonów (odpowiednio 66,7% vs 29,1% oraz 58,3% vs 15,6%, $p < 0,01$). Modele regresji logistycznej wykazały istotny korzystny wpływ zastosowania decyzji zespołu sercowego na wyniki kliniczne pacjentów, ale jedynie w podgrupie chorych kwalifikowanych do CABG. Takiego efektu nie obserwowano w grupie PCI, po dostosowaniu modeli pod względem płci i wieku (*Heart Team decision retention and outcome of patients with multi-vessel coronary artery disease. Przegl Lek 2017*). Pozostałe analizy, wraz ze stworzeniem modelu predykcji zdarzeń niepożądanych wśród tych chorych jest aktualnie opracowywany i przygotowujący do publikacji.
- d. Pacjenci coraz częściej mają interwencje sercowo naczyniowe z dostępu przez tętnicę promieniową. Jest to bardzo wygodny dostęp dla pacjenta, który, nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem okołozabiegowym dla pacjentów (dane przygotowujące do publikacji). Celem badania była ocena średnio- i długoterminowego bezpieczeństwa dostępu promieniowego do zabiegów przezskórnych ze szczególnym uwzględnieniem komfortu pacjentów po procedurze. Do badania włączono 132 pacjentów poddawanych interwencji z dostępu promieniowego. Dodatkowo u części pacjentów, wykonaliśmy ocenę ultrasonograficzną (pacjenci, którzy mieli kliniczne objawy związane z tym dostępem). Miejscowe powikłania dostępu promieniowego do zabiegów przezskórnych w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca są rzadkie i zwykle łagodne. Najczęstszym powikłaniem był ból przedłużony w miejscu nakłucia, który był obecny w 9,7% przypadków. Wyższy wiek (OR: 1.1; 95%CI: 1.02-1.17) i obecność choroby tętnic obwodowych (OR: 11.7 95%CI 1.95-70) były istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia bólu trwającego powyżej 7 dni. (*Brachial pain is prolonged in patients with peripheral artery disease after radial artery access for interventional procedures. Przegl Lek 2017*).
- e. Ocena funkcjonalna tętnic wieńcowych jest, zgodnie z aktualnymi wytycznymi podstawową

metodą podejmowania decyzji, dotyczących rewaskularyzacji.

Poddaliśmy analizie stopień zgodności decyzji o rewaskularyzacji podjętych na podstawie oceny angiograficznej, z oceną czynnościową FFR, przy pomocy współczynnika kappa Cohena. Dodatkowym celem badania było poszukiwanie potencjalnych czynników ryzyka, które wpływać mogą na stopień zgodności operatorów z oceną FFR, w aspekcie decyzji o rewaskularyzacji serca.

Przeanalizowaliśmy 346 angiografii wieńcowych, pochodzących od 253 pacjentów o średniej wieku 67,1 lat (SD=10,7), w tym 31% kobiet, którzy mieli wykonaną czynnościową ocenę istotności przewężeń naczyń wieńcowych. Pomiar FFR wykonane były w największym odsetku w obrębie gałęzi międzykomorowej przedniej (59,5%), mediana stopnia przewężenia naczyń wyniosła 60% (IQR: 50-70%), mediana wartości pomiaru FFR wyniosła 0,83 (IQR 0,74 do 0,89). Współczynnik zgodności kappa Cohena pomiędzy FFR a oceną angiograficzną wynosił od 0,202 do 0,394, w zależności od stopnia doświadczenia operatora. W wieloczynnikowych modelach regresji logistycznej obecność przewlekłej choroby nerek oraz wyższy wiek pacjentów stanowiły niezależne czynniki ryzyka wystąpienia rozbieżności w ocenie wizualnej oraz czynnościowej istotności zwężenia (odpowiednio OR:1.50; 95%CI: 1.20-1.89 oraz OR:1.01, 95% CI: 1.00-1.03), niezależnie od doświadczenia operatora. Wywiad wcześniejszego przebytego zawału serca wiązał się z niższym ryzykiem niezgodności wizualnej i czynnościowej z OR 0.71 (95%CI: 0.53-0.96). Zła jakość obrazu angiograficznego wiązała się z istotnym, 1.46 razy wyższym ryzykiem niezgodności (95% CI: 1.06-2.02). Podsumowując, stopień zgodności pomiędzy oceną czynnościową oraz opartą na obrazie angiograficznym jest umiarkowany i zależy od doświadczenia operatora. Jednocześnie, w przypadku obecności przewlekłej choroby nerek oraz wyższego wieku pacjenta, należy częściej kwalifikować chorych do czynnościowej oceny istotności zwężenia, gdyż w tych grupach ryzyko błędnej decyzji o rewaskularyzacji jest podwyższone (*Chronic kidney disease and higher age increase risk of discrepancy in visual and functional assessment of coronary stenosis. Przegl Lek; 2017*).

- f. Podejmowanym przeze mnie tematem były także cykl badań nad poszukiwaniem nowych markerów biochemicznych, jako prognostycznych parametrów u pacjentów z chorobą wieńcową. Badaliśmy zarówno znaczenie takich wskaźników NLR jak i PLR na rokowanie u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków. Udało się wykazać, iż nowe wskaźniki NLR i PLR nie są odpowiednie do określania długoterminowej śmiertelności w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i migotaniem przedsionków, niezależnie od jego typu. (*Predictive value of NLR and PLR in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation. Ostry Dyzur; 2016, tom 9 nr.3 s.81-87*).

Badaliśmy także jaką wartość prognostyczną ma wartość troponiny wysokoczułej u pacjentów bez ostrego zespołu wieńcowego, zgłaszających się na izbę przyjęć. Wykazaliśmy iż większe stężenia wiążą się ze zwiększoną ilością badań czynnościowych (OR:1,77; 95%CI:1,15-2,72) i wizyt ambulatoryjnych (OR: 1,92 95%CI: 1,23-2,98), ale bez wpływu na śmiertelność ogólną. (*Troponin concentration and risk of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ACS) ruled out in the emergency department. Diagn. Lab. 2013*).

c) Staże krajowe i zagraniczne

- i. 2016.05 – 2016.09 – Staż (5 miesięcy) w ramach programu stypendialnego KNOW UJCM w Glasgow University u Profesora Sandosh Padmanabhan. W ramach pobytu stypendialnego przeprowadziłem badania i analizy prowadzące do powstania manuskryptu, który aktualnie jest w trakcie zgłaszania do publikacji pt: „Arterial Elastance predicts survival in low risk hypertensive patients”.
- ii. 2017.02 – 2017.05 – Staż (4 miesiące) w ramach programu stypendialnego KNOW UJCM w Glasgow University u Profesora Sandosh Padmanabhan. W ramach pobytu stypendialnego przeprowadziłem badania i analizy prowadzące do powstania manuskryptu, który aktualnie jest w trakcie zgłaszania do publikacji pt: „Charlson Comorbidity Index predicts mortality in hypertensive patients”.

d) Udział w konferencjach zagranicznych i krajowych:

- i. Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – coroczne uczestnictwo (2002-2017), wygłoszone prace wg. zgłoszonych streszczeń.
- ii. New Frontiers in Interventional Cardiology – coroczne uczestnictwo (2002 – 2017) aktywne zarówno jako organizatora, udział w panelach, prowadzenie paneli, wygłoszone referaty, prezentacja przypadków, wykonywanie zabiegów z transmisją na żywo oraz live-in-the-box.
- iii. Konferencje ESC – Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (2004, 2006-09, 2015-17) – wygłoszone prace, wg. zgłoszonych streszczeń. W ramach tego udział w Światowym Kongresie Kardiologicznym w 2008r.
- iv. Konferencja AHA – wygłoszone prace, wg. zgłoszonych streszczeń.
- v. Konferencja EuroPCR (Paryż, Barcelona) oraz TCT (Waszyngton, Miami) – uczestnictwo zarówno bierne jak i czynne, wygłoszone referaty, wg. zgłoszonych streszczeń.
- vi. Krakowska Konferencja KardioGerontologiczna 2015r. – oprócz organizacji całej konferencji jako Dyrektor, wygłoszone referaty oraz udział w panelach.
- vii. Udział w konferencji Interna – organizowanej przez Towarzystwo Internistów Polskich (2012-2016).
- viii. Wygłaszanie referatów w mniejszych konferencjach naukowych i szkoleniowych zarówno w Polsce jak i zagranicą (np. w Portoroz, Serbia, w Kantyn-Mansysk, Rosja)

e) Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

- i. Towarzystwo Internistów Polskich
- ii. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- iii. Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK
- iv. European Society of Cardiology
- v. European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)

f) Recenzent w czasopismach

- i. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej
- ii. Journal of the American College of Cardiology

g) Udział w projektach i grantach badawczych

- i. Kierownik projektów statutowych w Klinice Kardiologii Interwencyjnej:
 - 1. Zaburzenia poznawcze u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w wieku podeszłym (K/ZDS/006438)
 - 2. Rola unerwienia autonomicznego nerek w regulacji stanu zapalnego w nadciśnieniu tętniczym (K/ZDS/003963)
- ii. Współwykonawca/współudział w projektach finansowanych zewnętrznie:
 - 1. Współudział w kilku zadaniach w ramach projektu SPIN (S/FSO/0139.01 – część projektu POKL.08.02.01-12-002/12) występowałem jako ekspert.
 - 2. Współudział w projekcie Wellcome Trust (S/FSO/0081.01) – ocena statystyczna i część gromadzenia danych.
 - 3. Współudział w projekcie badawczym – Diamentowy Grant (S/FSO/0172) – analiza statystyczna, udział w publikacji.
 - 4. Współwykonawca w ramach kolejnych edycji projektu „Pro bono Collegii Medici Universitatis Jagiellonicae” (POKL.04.01.01-00-218/09-02) prowadziłem zajęcia z interaktywnych form dydaktycznych;
- iii. Współwykonawca w projektach wewnętrznych:
 - 1. Poprawa rokowania u pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia leczonym hypotermią terapeutyczną (K/ZDS/004597); Kierownik: Prof. Dr hab. Krzysztof Żmudka.
 - 2. Korelacja upośledzenia mikrokrążenia wieńcowego z dysfunkcją śródbłonna oraz sztywnością aorty u pacjentów w wieku podeszłym. (K/ZDS/006435) Kierownik: Prof. Dr hab. Krzysztof Żmudka.

h) Działalność organizacyjna

- i. Przewodniczący Studenckiego Towarzystwa Naukowego, Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego Międzynarodowej Konferencji Naukowej Studentów Medycyny
- ii. Współorganizator szeregu konferencji (Torako-Angio-Kardiochirurgicznego 2000r, New Frontiers in Interventional Cardiology (2004-2015));
- iii. Główny organizator Krakowskiej Konferencji CardioGerontologicznej, Kraków 2015;
- iv. Koordynator projektów naukowych i grantów naukowych w Zakładzie Hemodynamiki a następnie w Klinice Kardiologii Interwencyjnej IK UJCM;
- v. Kierownik administracyjny i naukowy kursów specjalizacyjnych w Kardiologii oraz kursu przygotowującego do LEK.
- vi. Działalność organizacyjna w ramach Samorządu Lekarskiego

i) Działalność dydaktyczna

- | | |
|-----------|---|
| 2002-2003 | asystent techniczno-naukowy w Zakładzie Dydaktyki Medycznej UJ CM (pomoc podczas tworzenia zakładu przez Prof. J. Mirecką) |
| 2003-2013 | asystent naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Dydaktyki Medycznej UJ CM (prowadzenie zajęć z innowacyjnego przedmiotu jakim było Laboratoryjne |

	Nauczanie Umiejętności Klinicznych).
2011-2013	Wykładowca w ramach XII edycji projektu „Projektu Pro bono Collegii Medici”; prowadziłem zajęcia z tematyki interaktywnych form zajęć.
2006-2017	asystent naukowo-dydaktyczny a następnie jako adiunkt w Klinice Kardiologii Interwencyjnej; Prowadzę zajęcia dydaktyczne z zakresu chorób wewnętrznych na latach 3-6;
2004-2017	Opiekun Hemodynamicznego Koła Naukowego przy Klinice Kardiologii Interwencyjnej IK UJ CM; Średnio w ciągu roku w Kole pracuje ok. 20 studentów.
2016	Publikacja w czasopiśmie z IF studentki, jako jednej z 3 pierwszych autorów.
2004-2017	Dyrektor naukowy, administracyjny i wykładowca kursów zarówno obowiązkowych jak i dodatkowych w ramach CMKP

j) Działalność popularyzująca naukę i opiniotwórcza

- a. Ufundowanie nagrody im. Prof. Teresy Adamek Guzik – Nagroda przyznawana od 2008r. dla najlepszej pracy z dziedzin pochodnych chorobom wewnętrznym, prezentowanym na Konferencji Studenckiej UJ CM. W latach 2014-2016 Nagroda była przyznawana jako Nagroda im. Prof. Teresy Adamek Guzik.
- b. Publikacje w czasopismach nienaukowych:
 - i. B. Guzik; Leczenie grozi śmiercią, Rzeczpospolita, 244 (10882), s.A11, 19.10.2017r
 - ii. B. Guzik; Operacja na moim sercu, Gość Niedzielny, 42 (XCIV), s.11, 22.10.2017r.
 - iii. B. Guzik, J. Kowieska; Ani maszyny, ani bogowie. Jagielloński24, Klub Jagielloński, 31.10.2017r.
 - iv. B. Guzik, Ł. Niewiara; Dlaczego walka toczy się o procenty, Galicyjska Gazeta Lekarska, 5/17; s.10-12;
 - v. B. Guzik, J. Kowieska; Lepszy lekarz zmęczony, niż żaden, Galicyjska Gazeta Lekarska, 4/17; s.16;

k) Działalność ekspercka i społeczna

a. Działalność ekspercka

- i. Udział w panelach dyskusyjnych dotyczących sprzętu medycznego i jego zastosowania w ramach konferencji naukowych i współpracy z przemysłem.
- ii. Członek Zespołu ds. Młodych Lekarzy przy Ministerstwie Zdrowia 2015-2016
- iii. Członek Komisji Kształcenia przy Naczelnej Radzie Lekarskiej.
- iv. Felieton na portalu Klubu Jagiellońskiego - B. Guzik, J. Kowieska; Ani maszyny, ani bogowie. Jagielloński24.

b. Samorząd Lekarski

2010-2014 Przewodniczący Komisji ds. Młodych Lekarzy przy Naczelnej Radzie

- Lekarskiej, Warszawa
- 2010 - Członek Komisji Kształcenia przy Naczelnej Radzie Lekarskiej
 - 2014 - Sekretarz Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie
 - 2014 - wybrany jako członek Naczelnej Rady Lekarskiej
 - 2015 - członek Komisji ds. Młodych Lekarzy przy Ministerstwie Zdrowia
 - 2013 - wybrany jako Delegat i Członek Okręgowej Rady Lekarskiej; stały członek Prezydium
 - 2015 - Przedstawiciel ORL w Krakowie przy Radzie NFZ
 - 2014 - Organizacja szkoleń dla młodych lekarzy, spotkań integracyjnych

c. Suwerenny Rycerski Zakon Św. Jana Jerozolimskiego zwany Maltańskim.

- 2016-17 Specjalistyczny Szpital Polowy na Rynku w Krakowie dla Biednych i Potrzebujących podczas „Wigilii Kościuszki” – co roku objętych opieką ponad 150 pacjentów. Wykonane wysoce specjalistyczne badania (USG, Echokardiografia, EKG, Spirometria, Biochemia, Stomatologiczne). Badania wykonuje >50lekarzy.
- Od 2012 Kawaler Łaski Magistralnej; Związek Polskich Kawalerów Maltańskich (Order of Malta)
- 2008 Twórca i Dyrektor Medyczny Maltańskiego Szpitala Polowego podczas Misji Zakonu w Gori, Gruzji (współpraca z UNHCR)
- 1994 Początek współpracy z ZPKM, jako wolontariusz, następnie jako instruktor Pierwszej Pomocy Przedmedycznej, następnie jako ratownik a ostatecznie jako lekarz.
- 2000 członek zabezpieczenia medycznego w Rzymie w trakcie obchodów Roku Jubileuszowego
- Od 2001 Opiekun niepełnosprawnych, team-leader podczas corocznych pielgrzymek Zakonu do Lourdes
- 2000-2006 Instruktor oraz Edukator kursu BLS oraz ALS (ERC & AHA)

d. Fundacja Kształcenia Medycznego (Prezes Fundacji)

- i. Przygotowywanie i prowadzenie szkoleń dla lekarzy
- ii. Popularyzowanie wiedzy medycznej wśród społeczeństwa
- iii. Współfinansowanie badań naukowych prowadzonych w Klinice Kardiologii Interwencyjnej.
- iv. Współorganizacja Konferencji Naukowej (Krakowska Konferencja CardioGerontologiczna, czerwiec 2015, Kraków)

e. Inne

- i. Współpraca z Fundacją „Mam Marzenie” przy realizacji zadań statutowych Fundacji.

