

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: Przemysław Błyszczuk

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

- Tytuł **magistra** otrzymany na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w roku 2000. Tytuł pracy magisterskiej: "Characterisation of Thr127 mutagenesis in cyclic AMP receptor protein (CRP)".
- Tytuł **doctor rerum naturalium** otrzymany na Uniwersytecie Martina Lutra w Halle-Wittenberdze, Niemcy w roku 2004. Tytuł rozprawy doktorskiej: "Differentiation of embryonic stem cells into insulin-producing cells".
- Tytuł **Venia Legendi** w kardiologii otrzymany na Uniwersytecie w Zurychu, Szwajcaria w roku 2017.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

- 2000-2004 – In Vitro Differentiation Group, Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung Gatersleben, Niemcy
- 2004-2009 - Experimental Critical Care Medicine Group, Szpital Uniwersytecki w Bazylei, Szwajcaria
- 2009-2014 - Cardioimmunology Group, Cardiovascular Research, Uniwersytet w Zurychu, Szwajcaria
- 2014-2016 - Center for Molecular Cardiology, Uniwersytet w Zurychu, Szwajcaria
- 2017 - Center of Experimental Rheumatology, Szpital Uniwersytecki w Zurychu, Szwajcaria
- 2015-teraz - Zakład Immunologii Klinicznej, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Charakterystyka mechanizmów molekularnych w patogenezie pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej w mysim modelu eksperymentalnego zapalenia mięśnia sercowego

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy:

1. **Blyszczuk P**, Kania G, Dieterle T, Marty RR, Valaperti A, Berthonneche C, Pedrazzini T, Berger CT, Dirnhofer S, Matter CM, Penninger JM, Lüscher TF, Eriksson U. Myeloid differentiation factor-88/interleukin-1 signaling controls cardiac fibrosis and heart failure progression in inflammatory dilated cardiomyopathy. (2009) ***Circulation Research*** 105(9), 912-20.
2. **Blyszczuk P**, Berthonneche C, Behnke S, Glönkler M, Moch H, Pedrazzini T, Lüscher TF, Eriksson U, Kania G. Nitric oxide synthase 2 is required for conversion of pro-fibrogenic inflammatory CD133+ progenitors into F4/80+ macrophages in experimental autoimmune myocarditis (2013) ***Cardiovascular Research*** 97(2), 219-29
3. **Blyszczuk P**, Behnke S, Lüscher TF, Eriksson U, Kania G. GM-CSF promotes inflammatory dendritic cell formation but does not contribute to disease progression in experimental autoimmune myocarditis (2013) ***BBA Molecular Cell Research*** 1833(4), 934-44
4. Kania G, Siegert S, Behnke S, Prados-Rosales R, Casadevall A, Lüscher T, Luther S, Kopf M, Eriksson U, **Blyszczuk P**. Activation of Toll-like receptor 2 in the presence

of interferon-gamma signaling induce formation of regulatory nitric oxide-producing dendritic cells limiting T cell expansion in experimental autoimmune myocarditis (2013) *Circulation* 127, 2285-94

5. **Błyszczuk P**, Müller-Edenborn B, Valenta T, Osto E, Stellato M, Behnke S, Glatz K, Basler K, Lüscher T, Distler O, Eriksson U, Kania G. TGF- β -dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis (2017) *European Heart Journal* 7;38(18):1413-25

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

Zapalenie mięśnia sercowego jest najczęstszą przyczyną patologicznego nagromadzenia tkanki łącznej w śródsierdziu, czyli tak zwanego zwłóknienia (lub fibrozy) powodującego kardiomiopatię zapalną (pozapalną) lub rozstrzeniową. Badania epidemiologiczne dowodzą, że kardiomiopatia zapalna jest ważną przyczyną niewydolności serca oraz nagłej śmierci u dzieci i młodzieży. Kardiomiopatia zapalna oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa charakteryzują się postępującym zwłóknieniem i powiększeniem jednej lub obu komór oraz zmniejszeniem grubości ich ścian, co prowadzi do zmniejszenia kurczliwości serca i w efekcie do jego niewydolności. Nie jest jasne, dlaczego u niektórych pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego następuje całkowity powrót do zdrowia, a u innych zapalenie prowadzi do patologicznych kardiomiopatii.

Molekularne i komórkowe mechanizmy pozapalnego zwłóknienia mięśnia sercowego są stosunkowo słabo poznane. Zwierzęcy model eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mięśnia sercowego (ang. experimental autoimmune myocarditis – EAM) reprezentuje, jak dotąd, najlepiej opracowany i najbardziej adekwatny model badań podstawowych do analizy mechanizmów samego zapalenia oraz pozapalnego zwłóknienia mięśnia sercowego. W klasycznym modelu EAM zapalenie mięśnia sercowego jest indukowane poprzez podskórne wstrzyknięcie myszom BALB/c peptydu specyficznego dla mięśnia sercowego (najczęściej ciężkiego łańcucha miozyny alfa – ang. alpha-MyHC) wraz z kompletnym adiuwantem Freund'a (CFA, z ang. complete Freund's adjuvant) w dniu 0 i 7. W tym modelu,

pierwsze komórki zapalne pojawiają się w sercu około dnia 10-12-go. Ostra faza zapalenia ma miejsce pomiędzy 13 a 21-ym dniem po pierwszej immunizacji i charakteryzuje się nagromadzeniem się różnego typu leukocytów w mięśniu sercowym. Po ustąpieniu ostrej fazy zapalenia, dochodzi do postępującego zwłóknienia i niewydolności serca u niektórych zwierząt.

Jednym z kluczowych elementów w modelach autoimmunologicznych są komórki dendrytyczne prezentujące autoantygeny. Wykorzystanie komórek dendrytycznych generowanych *in vitro* ze szpiku kostnego prezentujących peptyd alpha-MyHC i aktywowanych lipopolisacharydem (LPS) oraz anty-CD40 pozwala na indukcję zapalenia mięśnia sercowego bez użycia adjuwanta. W modelu „dendrytycznym”, wprowadzenie komórek dendrytycznych prezentujących peptyd alpha-MyHC w dniach 0, 3 i 5 do organizmu biorcy powoduje ostre zapalenie mięśnia sercowego pomiędzy dniem 8-12. W przeciwieństwie do modelu „klasycznego” myszy otrzymujące komórki dendrytyczne prezentujące peptyd alpha-MyHC rozwijają słabe zwłóknienie w stadium pozapalnym.

Zarówno model „klasyczny” jak i „dendrytyczny” wykorzystuje aktywację fizjologicznie występujących limfocytów T CD4⁺ rozpoznających alpha-MyHC. Indukcja EAM wymaga także aktywacji ścieżek sygnałowych Toll-like receptorów (TLRs) na komórkach prezentujących antygen. Aktywacja TLRs na komórkach prezentujących antygen prowadzi do wydzielenia wielu różnych cytokin prozapalnych, które odgrywają kluczową rolę przy powstawaniu patogennych autoreaktywnych limfocytów T CD4⁺.

Jednym z pytań, na które szukaliśmy odpowiedzi była kwestia mechanizmów regulacyjnych autoreaktywnych limfocytów T CD4⁺ w modelu EAM. We wcześniejszych badaniach zaobserwowaliśmy, że cytokina interferon gamma indukuje w komórkach monocytarnych właściwości hamujące ekspansję autoreaktywnych limfocytów T CD4⁺. W publikacji **Kania et al. Circulation 2013** pokazaliśmy, że interferon gamma jest kluczowym elementem kontrolującym produkcję tlenku azotu przez frakcje komórek dendrytycznych pochodzenia monocytarnego produkujących TNF α i iNOS (ang. monocyte-derived DCs - TipDCs = TNF α - and iNOS-producing DCs) oraz przez stromalne komórki limfatyczne i fibroblasty w sercu. TipDCs odpowiadają klasycznie zaktywowanym makrofagom i reprezentują odmienną frakcję niż konwencjonalne komórki dendrytyczne. W odróżnieniu od konwencjonalnych komórek dendrytycznych, TipDCs gromadzą się w

tkankach podczas infekcji i w zapaleniu. Nasze wyniki wskazują, że TipDCs efektywnie migrują do stanu zapalnego w sercu w modelu EAM. Wcześniejsze dane wskazywały na rolę TipDCs w odpowiedzi nieswoistej podczas infekcji bakteryjnych. Nasze dane pokazały, że TipDCs efektywnie hamowały zależną od antygeny proliferację limfocytów T CD4⁺ oraz że ten mechanizm jest zależny od tlenku azotu. Przy użyciu myszy z genetycznym deficytem produkcji syntazy tlenku azotu typu 2 (ang. nitric oxide synthase 2 - NOS2), pokazaliśmy, że brak NOS2 prowadzi do zwiększonego stanu zapalnego w mięśniu sercowym u myszy immunizowanych peptydem alpha-MyHC wraz z CFA. Analiza mechanizmu wykazała, że komponent bakteryjny zawarty w CFA, czyli uśmiercone wysoką temperaturą *M. tuberculosis*, zwiększały produkcję tlenku azotu produkowanego przez TipDCs poprzez aktywację ścieżki sygnałowej zależnej od TLR2. Jednym z wniosków płynącym z tej pracy jest sugestia, że TLR signaling odgrywa co najmniej podwójną rolę w regulacji odpowiedzi autoimmunologicznej. Z jednej strony powoduje wzrost prozapalnych cytokin i promuje rozwój patogennych limfocytów T, co prowadzi do indukcji stanu zapalnego. Z drugiej jednak strony, w obecności interferonu gamma, TLR signaling ogranicza niekontrolowaną ekspansję autoreaktywnych limfocytów T poprzez zwiększenie produkcji tlenku azotu.

Jak wspomniano powyżej, w modelu EAM po ustąpieniu ostrej fazy zapalenia niektóre myszy rozwijają fenotyp kardiomiopatii rozstrzeniowej charakteryzujący się zwłóknieniem tkanki mięśnia sercowego. W publikacji **Błyszczuk et al. Circulation Research 2009** zbadaliśmy rolę ścieżek sygnałowych zależnych od TLR na rozwój pozapalnego zwłóknienia w modelu EAM. W tym celu użyliśmy myszy z genetyczną delecją genu kodującego białko MyD88, które służy przekazywaniu sygnału z prawie wszystkich TLRs. Myszy MyD88^{-/-} co prawda nie rozwijają zapalenia mięśnia sercowego w modelu klasycznym po immunizacji peptydem alpha-MyHC wraz z CFA, jednakże użycie dzikich komórek dendrytycznych prezentujących peptyd alpha-MyHC w modelu „dendrytycznym” pozwala na indukcję zapalenia mięśnia sercowego w myszach MyD88^{-/-}. Przy użyciu kombinacji komórek dendrytycznych oraz stymulacji adjuwantem CFA pokazaliśmy, że obecność MyD88 odgrywa kluczową rolę w rozwoju pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej. Nasze wyniki pokazały, że stymulacja TLRs przy użyciu CFA powodowała rozwój zwłóknienia mięśnia sercowego niezależnie od regulacji autoreaktywnych limfocytów T CD4⁺. Wykazaliśmy także, iż w powyższym modelu EAM stymulacja adjuwantem CFA powodowało zależną od MyD88 produkcję

prozapalnych i profibrotycznych cytokin. Jednym z tych białek była cytokina IL-1 beta. Przy użyciu myszy transgenicznych wykazaliśmy, że aktywacja receptora IL-1 typu I (który także przekazuje sygnał przy pomocy MyD88) jest niezbędna do rozwoju pozapalnego zwłóknienia. Brak receptora IL-1 typu I w komórkach pochodzenia szpikowego chronił także myszy chimeryczne przed rozwojem niewydolności mięśnia sercowego. Nasze wyniki o profibrotycznej roli IL-1 są zgodne z obserwacjami z innych modeli zwierzęcych, w tym w zapaleniu i zwłóknieniu płuc wywołanych bleomycyną, eksperymentalnym zapaleniu stawów oraz w modelu zawału serca. Z praktycznego punktu widzenia nasze wyniki sugerują, że farmakologiczna inhibicja ścieżki IL-1/MyD88 mogłaby stanowić atrakcyjną strategię w zwalczaniu zwłóknienia mięśnia sercowego. Warto zwrócić uwagę, że klinicznie atestowane medykamenty, hamujące aktywność IL-1, takie jak anakinra, riloncept czy canakinumab są dostępne na rynku. Nasze dane sugerują, że celowana terapia bazująca na inhibicji IL-1 powinny być przynajmniej poważnie rozważane u pacjentów z pozapalną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Zwłóknienie śródsierdzia jest jedną z przyczyn powstania kardiomiopatii rozstrzeniowej, a komórki miofibroblastyczne odgrywają kluczową rolę w tym procesie. W publikacji **Błyszczuk et al. European Heart Journal 2017** przedstawiliśmy wyniki naszych badań na temat molekularnego mechanizmu powstawania miofibroblastów. Nasze badania prowadzone były w modelu transformacji zapalnych komórek mieloidalnych CD133+ oraz rezydentnych fibroblastów sercowych w miofibroblasty w odpowiedzi na stymulację cytokiną TGF-beta. Analiza transkryptomyczna wykazała aktywację ścieżki molekularnej Wnt w odpowiedzi na TGF-beta. Wyniki eksperymentów in vitro potwierdziły, że TGF-beta stymuluje wydzielanie bioaktywnych białek Wnt. W następnym kroku zbadaliśmy znaczenie wydzielanych białek Wnt na zwłóknienie w patogenezie w modelu EAM przy użyciu inhibitorów Wnt. Jedne z najważniejszych naturalnych inhibitorów ścieżki Wnt należą do rodziny białek secreted Frizzled-related proteins (sFRPs), które wiążą się z białkami Wnt uniemożliwiając im interakcje z receptorami Frizzled lub bezpośrednio wiążą się z receptorami Frizzled. Nasze wyniki pokazały, że zneutralizowanie bioaktywnych białek Wnt poprzez użycie inhibitorów Wnt lub poprzez blokowanie wydzielania białek Wnt przy pomocy inhibitora Wnt-C59 blokowało zależną od TGF-beta transformację zapalnych komórek mieloidalnych CD133+ oraz rezydentnych fibroblastów sercowych w miofibroblasty. Ponadto, użycie inhibitora

sFRP2 w modelu EAM w trakcie ostrej fazy zapalenia mięśnia sercowego uchroniło myszy przed powstaniem pozapalnego zwłóknienia oraz spowodowało zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory w stosunku do myszy kontrolnych. Stymulacja receptorów Frizzled białkami Wnt prowadzi do odpowiedzi zależnych i niezależnych od beta-kateniny. Przy użyciu inhibitorów transkrypcji zależnej od TCF/beta-kateniny (ICG-001 oraz FH-535) pokazaliśmy, że transformacja w miofibroblasty zależna od TGF-beta oraz pozapalne zwłóknienie są pod kontrolą kanonicznej ścieżki Wnt. Jak powszechnie wiadomo TGF-beta indukuje aktywację kanonicznej ścieżki zależnej od Smad, a także aktywację kilku ścieżek sygnałowych niezależnych od Smad. Nasze wyniki pokazały, że inhibicja niezależnej od Smad ścieżki TAK1 spowodowała zahamowanie wydzielania białek Wnt w odpowiedzi na TGF-beta. Ten mechanizm został potwierdzony w modelu EAM, w którym zwłóknienie mięśnia sercowego jest zależne od TGF-beta i w którym aktywacja TAK1 powodowała produkcję i wydzielanie białek Wnt. Na koniec zadaliśmy pytanie czy aktywacja kanonicznej ścieżki Wnt może zastąpić stymulację TGF-beta. Wyniki naszych badań pokazały, że koaktywacja ścieżek TGF-beta i kanonicznej ścieżki Wnt jest niezbędne do ekspresji profibrotycznych genów co w konsekwencji prowadzi do transformacji zapalnych komórek progenitorowych, jak i prawdopodobnie rezydentnych fibroblastów w patogenne miofibroblasty.

W naszych poprzednich publikacjach wykazaliśmy, że zapalne komórki mieloidalne CD133+ posiadają charakterystykę komórek progenitorowych i stanowią istotne źródło miofibroblastów w zwłóknieniu mięśnia sercowego w modelu EAM oraz że ta transformacja jest zależna od TGF-beta. Bazując na hipotezie, że komórki CD133+ infiltrujące serce w trakcie stanu zapalnego są w dużym stopniu plastyczne i nie są jednoznacznie ukierunkowane na różnicowanie w stronę miofibroblastów, postanowiliśmy zaindukować różnicowanie tych komórek w stronę linii niefibrotycznych. Komórki CD133+ infiltrujące mięsień sercowy w trakcie zapalenia posiadają charakterystykę komórek mieloidalnych wykazując ekspresję markerów CD45 i CD11b. Biorąc pod uwagę charakterystykę komórek CD133+ postanowiliśmy je różnicować w stronę linii hematopoetycznych takich jak makrofagi oraz monocytarnych komórek dendrytycznych (monocyte-derived DCs) przy użyciu cytokin hematopoetycznych M-CSF oraz GM-CSF. M-CSF posłużył do różnicowania w kierunku makrofagów, a otrzymane wyniki zostały opublikowane w artykule **Błyszczuk et al. Cardiovascular Research 2013**. Natomiast różnicowanie w

kierunku komórek dendrytycznych zostało przeprowadzone używając cytokiny GM-CSF. Te wyniki znajdują się w publikacji **Błyszczuk et al. BBA Molecular Cell Research 2013**. Nasze wyniki pokazały, że wyizolowane komórki progenitorowe CD133+ z serca w trakcie ostrego stanu zapalnego w obecności cytokiny M-CSF różnicowały w makrofagi, które produkowały tlenek azotu przez syntazę NOS2 oraz charakteryzowały się wysoką aktywnością do fagocytowania. Ekspozycja komórek CD133+ na GM-CSF spowodowała natomiast ich różnicowanie w kierunku komórek dendrytycznych, które charakteryzowały się zdolnościami do prezentacji antygenów limfocytom T CD4+. Te wyniki potwierdziły naszą hipotezę o nieodróżnieniu i wysokiej plastyczności komórek zapalnych CD133+. W następnych krokach podjęliśmy próby wpływu na różnicowanie tych komórek in vivo poprzez dostarczanie cytokin M-CSF lub GM-CSF do myszy w modelu EAM. Różnicowanie w modelu EAM częściowo pokryły się z wynikami obserwowanymi in vitro. U myszy immunizowanych α -MyHC/CFA, którym w ostrej fazie zapalenia podano cytokinę M-CSF obserwowano zwiększoną akumulację makrofagów w fazie pozapalnej. W przypadku podania GM-CSF w ostrej fazie zapalenia w modelu EAM zaobserwowano co prawda zwiększoną ilość zapalnych komórek dendrytycznych, jednakże na komórkach CD133+ nie zaobserwowano zwiększenia poziomu markerów komórek dendrytycznych. Przyczyną różnych wyników odpowiedzi na działanie cytokin hematopoetycznych można upatrywać w różnej kinetyce różnicowania, które obserwowane były in vitro. Komórki progenitorowe CD133+ różnicowały w makrofagi w przeciągu trzech dni (+M-CSF), podczas gdy różnicowanie w komórki dendrytyczne (+GM-CSF) zajmowało siedem dni. Nasze analizy pokazały, że podczas stymulacji GM-CSF trzy dni były niewystarczające do transformacji komórek CD133+ w komórki dendrytyczne. W tym przypadku, wydaje się, że naturalnie występujące cytokiny, takie jak np. TGF-beta, konkurowały z dostarczonym GM-CSF na kierunek różnicowania komórek CD133+ i w efekcie doprowadzały do różnicowania w inne linie takie jak na przykład fibroblasty. W przypadku wstrzykiwania M-CSF do myszy w trakcie trwania zapalenia mięśnia sercowego w modelu EAM efektem nie było jedynie nagromadzenie makrofagów, lecz także ochrona przed wystąpieniem zwłóknienia oraz w konsekwencji lepsze parametry kurczliwości serca w stosunku do myszy kontrolnych. Ponadto, wykazaliśmy, że antyfibrotyczny efekt działania M-CSF był zależny od obecności NOS2. W przeciwieństwie do efektów terapii M-CSF, dostarczanie GM-CSF w ostrej fazie zapalenia mięśnia sercowego nie wpłynęło korzystnie ani na tempo ustąpienia

zapalenia ani na rozwój zwłóknienia w pozapalnym sercu. Analizując efekty działania cytokin hematopoetycznych, można zasugerować, że M-CSF, lecz nie GM-CSF powinien zostać wzięty pod uwagę jako potencjalna terapeutyczna opcja dla pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego.

Podsumowując przedstawione prace, nasze wyniki pozwalają na stworzenie modelu patofizjologii zwłóknienia w pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej w mysim modelu eksperymentalnego zapalenia mięśnia sercowego. Według naszego modelu w trakcie zapalenia mięśnia sercowego pośród zapalnych komórek mieloidowych znajduje się frakcja niezróżnicowanych komórek progenitorowych. Te komórki w odpowiedzi na odpowiednie cytokiny i inne czynniki epigenetyczne różnicują w patogenne fibroblasty i miofibroblasty powodując zwłóknienie mięśnia sercowego i w konsekwencji jego niewydolność. Wydaje się, że czynniki profibrotyczne takie jak TGF-beta, IL-1 czy Wnt stanowią istotną część molekularnego mechanizmu patofizjologicznego procesu zwłóknienia. Nasze wyniki z modelu EAM pokazują, że egzogenne czynniki jak na przykład cytokiny są w stanie zmienić profibrotyczny kierunek różnicowania tych progenitorów i w efekcie zapobiec patologicznym zmianom w obrębie mięśnia sercowego. Zgodnie z naszym modelem zapalne komórki progenitorowe odgrywają kluczową rolę w patofizjologicznych zmianach w trakcie przejścia ze stanu zapalnego w fazę zwłóknienia skutkującego kardiomiopatią. Nasz koncept otwiera w ten sposób możliwości na nowe strategie terapeutyczne w leczeniu chorób zapalnych serca. Jednakże warto podkreślić, że ten koncept jest oparty na mysim modelu EAM i należy go jeszcze zwalidować u ludzi. Wyniki naszych badań pozwoliły, jednakże zidentyfikować ważne komponenty komórkowe, a także ścieżki molekularne odgrywające kluczowe role w odpowiedzi autoimmunologicznej oraz w patologii zapalenia i zwłóknienia mięśnia sercowego. Zwierzęce modele chorobowe znacząco zwiększają zrozumienie mechanizmów patologicznych występujących u ludzi. Mysi model EAM wiarogodnie odwzorowuje procesy patofizjologiczne zachodzące u ludzi i stanowi w szczególności doskonały system do badań nad molekularnymi i komórkowymi mechanizmami autoimmunologicznymi, zapalnymi oraz pozapalnymi zachodzącymi w mięśniu sercowym. Jeśli chodzi o aspekt translacyjny badań na modelu EAM, to przejście z fazy zapalnej do fazy zwłóknienia, stanowi szczególnie wartościowy model do testowania nowych strategii terapeutycznych m fazy badań przedklinicznych. Wyniki badań na modelu EAM pozwoliły na zdefiniowanie celów terapeutycznych oraz na zwalidowanie

potencjalnych czynników antyfibrotycznych, które w przyszłości powinny zostać wzięte pod uwagę przy planowaniu terapii u pacjentów z kardiomiopatią zapalną. Warto zaznaczyć, że wyniki badań na zwierzętach nie zawsze potwierdzają się w badaniach klinicznych. Z tego względu postęp prac na modelach zwierzęcych powinien być skoordynowany z równoległymi pracami na materiale ludzkim, aby móc jak najbardziej efektywnie opracowywać nowe strategie leczenia schorzeń zapalnych serca.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych:

a) Tematyka pozostałych publikacji:

Pozostałe publikacje nie ujęte w osiągnięciu naukowym dotyczą także badań przede wszystkim na modelu EAM oraz na temat różnicowania embrionalnych komórek macierzystych. Ponadto dorobek uzupełniają badania dotyczące molekularnych mechanizmów zwłóknienia w płucach, dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, zawału serca i inne. Badania naukowe na mysim modelu EAM, a nieomówione w punkcie 4c dotyczyły: a) charakterystyki i udziału komórek progenitorowych CD133+ w procesie zwłóknienia, b) immunomodulacyjnych aktywności monocytów oraz komórek progenitorowych CD133+, c) immunosupresyjnych właściwości substancji wydzielanych przez komórki monocytarne, d) wizualizacji stanu zapalnego w mięśniu sercowym przy użyciu rezonansu magnetycznego oraz e) roli niehematopoetycznego układu zgodności tkankowej w rozwoju zapalenia mięśnia sercowego.

b) Całościowy dorobek naukowy – statystyka:

Dorobek naukowy habilitanta obejmuje **36 publikacji** (z czego 9 są to prace przeglądowe), **2 rozdziały w książkach** oraz **2 patenty**. Sumaryczny impact factor wynosi **210.3**, liczba cytowań publikacji: **1895**, łączna punktacja MNISW: **881**, a Indeks Hirscha **19** (za analizą bibliometryczną sporządzoną przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum z dnia 06.03.2018).

c) Otrzymane granty naukowe (imienne na osobę habilitanta):

- The Swiss Heart Foundation, 2011 - 45 000 CHF

- The Olga-Mayenfisch Stiftung, 2011 - 50 000 CHF
- The Swiss Heart Foundation, 2013 - 30 000 CHF
- Narodowe Centrum Nauki (grant Sonata Bis) 2015 – 2020. 2 000 000 PLN, nr 2014/14/E/NZ5/00175
- Narodowe Centrum Nauki (grant Opus) 2017- 2020. 1 750 000 PLN, nr 2016/21/B/NZ5/01397

d) Opieka naukowa:

Obecnie:

Jako kierownik projektów Sonata Bis oraz Opus finansowanych przez NCN:

- Dr Marcin Czepiel (w ramach grantu NCN, Opus)
- Edyta Grzyb doktorantka (w ramach grantu NCN, Sonata Bis, obecnie w charakterze promotora pomocniczego)
- Filip Rolski doktorant (w ramach grantu NCN, Opus, obecnie w charakterze promotora pomocniczego)
- Karolina Tkacz doktorantka (w ramach grantu NCN, Opus, obecnie w charakterze promotora pomocniczego)
- Małgorzata Hajduk, pracownik techniczny
- Beata Dylanowska, pracownik techniczny

W przeszłości:

Jako współprowadzący projekty:

Davide Germano, doktorant, Alan Valaperti, doktorant, Martina Zarak, doktorantka, Daria Vdovenko, doktorantka, Björn Müller-Edenborn lekarz medycyny, Marta Bachmann, pracownik techniczny

e) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych:

- DGZ-Nachwuchswissenschaftler – Tagung “Embryonale und somatische Stammzellen in Grundlagenforschung und Medizin, 26-28 Sep. 2002, Jena, Germany
- Annual meeting of the German Society for Cell Biology, 25-27 Mar. 2004, Berlin, Germany

- Annual meeting of German Diabetes Society, 19-22 May, 2004 Hannover, Germany
- Annual meeting of Swiss Society of Cardiology (SGK), 28-30 May, 2008 Bern, Switzerland
- 14th Cardiovascular Biology and Clinical Implications Meeting, 2-3 Oct. 2008, Muntelier, Switzerland
- World Immune Regulation Meeting-III, 22-25 Mar. 2009, Davos, Switzerland
- 15th Cardiovascular Biology and Clinical Implications Meeting, 1-2 Oct. 2009, Muntelier, Switzerland
- 9th Day of Clinical Research, 8 Apr. 2010, Zurich, Switzerland
- World Immune Regulation Meeting-VII, 13-16 Mar. 2013, Davos, Switzerland
- World Immune Regulation Meeting-VIII, 19-22 Mar. 2014, Davos, Switzerland

f) Zaproszenia na wygłoszenie wykładu:

- The Innate Immunity Summit, 10-12 Nov. 2014, London, UK
- The International Conference on Immune Mechanisms of Cardiovascular Disease and Stroke, 10-11 Sep. 2015, Krakow, Poland
- The XLV Winter School of the Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology of the Jagiellonian University, 9-14 Feb. 2018, Zakopane, Poland

g) Aktywność recenzencka:

- Członek Zespołu Ekspertów Narodowego Centrum Nauki, panel tematyczny NZ5A – Choroby zakaźne ludzi i zwierząt
- Recenzent w następujących czasopismach: *Circulation*, *European Heart Journal*, *Circulation Research*, *JAHA*, *Journal of Molecular and Cell Cardiology*, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *International Journal of Cardiology*, *European Journal of the Heart Failure*, *Heart and Vessels*, *European Journal of Pharmacology*, *BMC Pulmonary Medicine*, *The Pharmacogenomics Journal*, *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, *Stem Cells International*, *ZUSB*

08.03.2018 