

Załącznik nr 2

**Autoreferat**

**dotyczący działalności naukowo-badawczej**

## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| 1. Dane osobowe .....   | 4  |
| 2. Wykształcenie, posiadane dyplomy i stopnie naukowe .....   | 4  |
| 3. Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowych oraz pobytach badawczych na innych uczelniach.....   | 4  |
| 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.)..... | 6  |
| 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego .....  | 6  |
| 4.2. Autor/autorzy, rok wydania, tytuł/tytuły publikacji, nazwa wydawnictwa.....  | 6  |
| 4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich najważniejszych zastosowań .....  | 9  |
| 4.3.1. Wprowadzenie.....  | 9  |
| 4.3.2. Cele badawcze .....  | 11 |
| 4.3.3. Wyniki .....   | 11 |
| 4.3.4. Podsumowanie.....  | 20 |
| 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....  | 25 |
| 5.1. Dane bibliometryczne.....  | 25 |
| 5.2. Tematyka prac badawczych .....   | 25 |
| 5.2.1. Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora.....  | 25 |
| 5.2.1.1. Ocena wpływu melatoniny na właściwości antyoksydacyjne osocza u zdrowych ochotników .....  | 25 |
| 5.2.1.2. Analiza wpływu antagonistów receptorów dla ET-1 na wybrane parametry stresu oksydacyjnego, reakcji zapalnej oraz szlak NF-kB.....  | 26 |
| 5.2.1.3. Charakterystyka właściwości antyoksydacyjnych kwasu liponowego w warunkach stresu oksydacyjnego.....   | 28 |
| 5.2.1.4. Wpływ pola magnetycznego o niskiej częstotliwości na stres oksydacyjny .....   | 29 |
| 5.2.2. Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora.....  | 29 |
| 5.2.2.1. Ocena roli oksygenazy hemowej-1 i szlaku transkrypcyjnego Nrf2 w chorobach układu krążenia.....  | 29 |
| 5.2.2.3. Analiza przestrzennej konfiguracji zmian patologicznych w naczyniach krwionośnych .....  | 32 |
| 5.2.2.4. Wpływ wybranych związków organicznych na wytwarzanie wolnych rodników, aktywność enzymów antyoksydacyjnych i reakcję zapalną w nieswoistych zapaleniach jelit. ....  | 34 |
| 5.2.2.5. Ocena pro- i przeciwzapalnych parametrów u pacjentów z zaburzeniami immunologicznymi.....  | 37 |
| 5.3. Aplikacyjny charakter prowadzonych badań .....   | 42 |
| 6. Podsumowanie dorobku naukowego.....  | 44 |

|  |   |
|--|---|
| 6.1. Zestawienie dorobku naukowego:.....   | 44                                      |
| 1.2. Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: ..... | 44                                      |
| 1.3. Liczba cytowań publikacji oraz indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) (na dzień 18.12.2018):.....  | <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b> |

## 1. Dane osobowe

Aleksandra Piechota-Polańczyk  
Uniwersytet Jagielloński  
Wydział Biochemii Biofizyki i Biotechnologii  
Zakład Biotechnologii Medycznej  
ul. Gronostajowa 7  
30-387, Kraków  
Email: [aleksandra.piechota-polanczyk@uj.edu.pl](mailto:aleksandra.piechota-polanczyk@uj.edu.pl)

## 2. Wykształcenie, posiadane dyplomy i stopnie naukowe

### **Data: 11.10.2011 - stopień dr n. med. (dyplom z wyróżnieniem)**

Kierunek / specjalizacja, medycyna/biologia medyczna  
Tytuł pracy: “Udział endoteliny-1 w stresie oksydacyjnym”  
Promotor: Prof. Anna Gorąca

### **Data: 2007-2011 – studia doktoranckie**

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Lekarski, Katedra Fizjologii  
Klinicznej i Doświadczalnej, Zakład Fizjologii Układu Krążenia

### **Data: 2002-2007 – tytuł mgr zdrowia publicznego (dyplom z wyróżnieniem)**

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Nauk o Zdrowiu  
Kierunek Zdrowie Publiczne  
Promotor: Prof. Anna Gorąca

## 3. Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowych oraz pobytach badawczych na innych uczelniach

### **11.2015-obecnie: kierownik projektu**

Zakład Biotechnologii Medycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i  
Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński (kierownik grantu Fuga 4)

### **04.2015-11.2015: post-doc**

Zakład Chirurgii Naczyniowej, Katedra Chirurgii, Uniwersytet Medyczny w Wiedniu (MUW), Austria (Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria) (zatrudnienie w grantie UE 73101019 "Reperfusionprojekt")

**12.2013-04.2015: badacz**

Wydział Lekarski, Klinika Immunologii Reumatologii i Alergii, Healthy Aging Research Center, Uniwersytet Medyczny w Łodzi (zatrudniona w ramach międzynarodowego projektu Healthy Aging Research Center finansowanego z 7PR UE)

**07.2013-01.2014: redaktor zarządzający (managing editor)**

Czasopismo Central European Journal of Biology; Wydawnictwo naukowe de Gruyter (dawniej Versita), Warszawa, Polska

**03.2013-10.2013: badacz**

Zakład Biochemii Uniwersytet Medyczny w Łodzi (zatrudniona w ramach projektu Juventus plus)

**11.2011-03.2013: post-doc**

Zakład Chirurgii Naczyniowej, Katedra Chirurgii, Uniwersytet Medyczny w Wiedniu (MUW), Austria (Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria)

**10.2009-10.2010: wykładowca**

Wyższa Szkoła Kosmetyki i Nauk o Zdrowiu w Łodzi

**10.2007-09.2011: studia doktoranckie**

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Lekarski, Katedra Fizjologii Klinicznej i Doświadczalnej, Zakład Fizjologii Układu Krążenia

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.)

#### 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem jest jednotematyczny cykl siedmiu publikacji naukowych, w tym 6 artykułów oryginalnych i jednego artykułu przeglądowego pod zbiorczym tytułem:

***Ocena roli simwastatyny w mechanizmie tworzenia i progresji tętniaka aorty brzusznej w kontekście stresu oksydacyjnego i reakcji zapalnej.***

Wymienione prace powstały po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych.

#### 4.2. Autor/autorzy, rok wydania, tytuł/tytuły publikacji, nazwa wydawnictwa

1. **Piechota-Polanczyk A**, Goraca A, Demyanets S, Mittlboeck M, Domenig C, Neumayer C, Wojta J, Nanobachvili J, Huk I, Klinger M. Simvastatin Decreases Free Radicals Formation in the Human Abdominal Aortic Aneurysm Wall Via NF-KB. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Aug;44(2):133-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.04.020.

**IF: 2,82; MNiSW: 35**

Mój wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, wyborze metod badawczych, zabezpieczeniu materiału do badań, wykonaniu wszystkich oznaczeń biochemicznych, interpretacji otrzymanych wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz wprowadzeniu poprawek do pracy po uwagach recenzentów. Udział procentowy: **55%**.

2. **Piechota-Polanczyk A**, Demyanets S, Nykonenko O, Huk I, Mittlboeck M, Domenig CM, Neumayer C, Wojta J, Nanobachvili J, Klinger M. Decreased Tissue Levels of Cyclophilin A, a Cyclosporine A Target and Phospho-ERK1/2 in Simvastatin Patients with Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Jun;45(6):682-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.02.015.

**IF: 3,07; MNiSW: 35**

Mój wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, wyborze metod badawczych, zabezpieczeniu materiału do badań, wykonaniu wszystkich oznaczeń biochemicznych, interpretacji otrzymanych wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz wprowadzeniu poprawek do pracy po uwagach recenzentów. Udział procentowy: **55%**.

- 3. Piechota-Polanczyk A, Mittlboeck M, Huk I.** The Influence of Simvastatin on NADPH Oxidase in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm. *Сучасні медичні технології*, 3-7, 2014

**IF: 0; MNiSW: 0**

Mój wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, wyborze metod badawczych, zabezpieczeniu materiału do badań, wykonaniu wszystkich oznaczeń biochemicznych, interpretacji otrzymanych wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz wprowadzeniu poprawek do pracy po uwagach recenzentów. Udział procentowy: **90%**.

- 4. Piechota-Polanczyk A, Demyanets S, Mittlboeck M, Hofmann M, Domenig CM, Neumayer C, Wojta J, Klinger M, Nanobachvili J, Huk I.** The Influence of Simvastatin on NGAL, Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Human Intraluminal Thrombus and Abdominal Aortic Aneurysm Tissue. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 May;49(5):549-55. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.011.

**IF: 2,912; MNiSW: 35**

Mój wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, wyborze metod badawczych, zabezpieczeniu materiału do badań, wykonaniu wszystkich oznaczeń biochemicznych, interpretacji otrzymanych wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz wprowadzeniu poprawek do pracy po uwagach recenzentów. Udział procentowy: **55%**

5. **Piechota-Polanczyk A**, Jozkowicz A. The Role of Statins in the Activation of Heme Oxygenase-1 in Cardiovascular Diseases. *Curr Drug Targets*. 2017;18(6):674-686. doi: 10.2174/1389450117666160401123600. Review.

**IF: 3,112; MNiSW: 35**

Mój wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu literatury, przygotowaniu manuskryptu oraz wprowadzeniu poprawek do pracy po uwagach recenzentów. Udział procentowy: **90%**.

6. Kowalska K, Habrowska-Górczyńska DE, Neumayer C, Bolliger M, Domenig C, Piastowska-Ciesielska AW, Huk I, **Piechota-Polanczyk A**. Lower Levels of Caveolin-1 and Higher Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase Are Observed in Abdominal Aortic Aneurysm Patients Treated with Simvastatin. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(1):111-118. doi: 10.18388/abp.2017\_2305.

**IF: 1,239; MNiSW: 15**

Mój wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, współudziale w zaplanowaniu doświadczeń, wyborze metod badawczych, zabezpieczeniu materiału do badań, interpretacji otrzymanych wyników, krytycznej ocenie manuskryptu oraz sprawdzeniu poprawek do pracy po uwagach recenzentów. Udział procentowy: **35%**

7. **Piechota-Polanczyk A**, Kopacz A, Kloska D, Zagrapan B, Neumayer C, Grochot-Przeczek A, Huk I, Brostjan C, Dulak J, Jozkowicz A. Simvastatin Treatment Upregulates HO-1 in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm but Independently of Nrf2. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Mar 20;2018:2028936. doi: 10.1155/2018/2028936.

**IF: 4,936; MNiSW: 30**

Mój wkład w powstawanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu większości doświadczeń, wyborze metod badawczych, zabezpieczeniu materiału do badań, wykonaniu większości oznaczeń biochemicznych i histologicznych, analizie statystycznej, interpretacji otrzymanych wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz wprowadzeniu poprawek do pracy po uwagach recenzentów. Udział procentowy: **55%**.



**Sumaryczny Impact Factor prac stanowiących osiągnięcie naukowe: 18,089**

**Sumaryczna punktacja MNiSW prac stanowiących osiągnięcie naukowe: 185**

Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim w załączniku nr 4.

Wykaz prac wchodzących w skład cyklu publikacji w załączniku nr 3

#### 4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich najważniejszych zastosowań

### **Ocena roli simwastatyny w mechanizmie tworzenia i progresji tętniaka aorty brzusznej w kontekście stresu oksydacyjnego i reakcji zapalnej.**

Głównym kierunkiem moich zainteresowań naukowych jest badanie roli stresu oksydacyjnego i zapalenia w patogenezie chorób prozapalnych oraz wpływu statyn na te procesy. Celem wyżej przedstawionego jednotematycznego cyklu publikacji była ocena roli jednej z powszechnie stosowanych u pacjentów statyn, simwastatyny, na rozwój i progresję tętniaka aorty brzusznej, którego powstawanie i rozwój związane są z nadprodukcją wolnych rodników oraz upośledzeniem mechanizmów antyoksydacyjnych w komórkach śródbłonna oraz mięśniówki gładkiej ściany aorty, a także z współistniejącym stanem zapalnym.

#### 4.3.1. Wprowadzenie

Stale produkowane w organizmie reaktywne formy tlenu (ang. Reactive oxygen species, ROS) tj. nadtlenek wodoru, anionorodnik ponadtlenkowy czy rodnik hydroksylowy, są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego i walki z drobnoustrojami (1). W warunkach fizjologicznych są one usuwane dzięki sprawnie działającym mechanizmom antyoksydacyjnym zarówno enzymatycznym (np. dysmutazie ponadtlenkowej, peroksydazie glutationu czy katalazie), jak i nieenzymatycznym (np. glutation) (2,3). Niemniej jednak, nadmiar reaktywnych form tlenu wynikający z ich nadprodukcji lub upośledzenia działania mechanizmów antyoksydacyjnych skutkuje uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego i rozwojem chorób układu krążenia (ang. cardiovascular diseases, CVD) takich jak nadciśnienie tętnicze czy miażdżycy (4).

Prowadzone do tej pory badania wykazały, że leki wpływające na syntezę istotnie obniżają ryzyko CVD. Do tej grupy należą inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), powszechnie zwane statynami. Zaliczamy do nich dwie hydrofilowe i cztery lipofilowe statyny o różnej kinetyce, metabolizmie oraz potencjale biologicznym (5). Prowadzone przez lata badania kliniczne udokumentowały skuteczność statyn w bezpośrednim i pośrednim zapobieganiu CVD (6–10), w tym miażdżycy, stenozie tętnicy szyjnej czy tętniakom aorty brzusznej. Co ciekawe, pokazały one także, że protekcyjne działanie statyn może wiązać się z zahamowaniem reakcji zapalnej i stresu oksydacyjnego w ścianie naczynia.

Jedną z najczęściej przepisywanych statyn, zarówno w Polsce jak i Europie jest simwastatyna. Z badań na zwierzętach wiadomo, że simwastatyna poza hamowaniem HMG-CoA działa przeciwzapalnie w ścianie naczynia krwionośnego m.in. przez zmniejszenie poziomu czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) w surowicy krwi, metaloproteinazy (MMP)-9 w ścianie naczynia oraz przez zahamowanie aktywności prozapalnego szlaku komórkowego- NF-kB (11,12). Ponadto wykazano, że podawanie simwastatyny pacjentom hamuje naciek limfocytów T oraz makrofagów, a także redukuje poziom szeregu prozapalnych cytokin, m.in. interleukiny (IL)-6 czy interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ) oraz MMP-8 w ścianie tętniaka aorty brzusznej (TAB) (13).

Stan zapalny i stres oksydacyjny w ścianie naczynia towarzyszą rozwojowi miażdżycy (14,15). Powikłaniem zmian miażdżycowych w aorcie jest TAB, który powstaje najczęściej w osłabionym miejscu ściany aorty (16). Osłabienie to jest często nadciśnienia tętniczego (17). W przebiegu nadciśnienia tętniczego dochodzi do zwiększonej aktywności układu renina-angiotensyna II (Ang II) -aldosteron (RAA). Ang II aktywuje enzymy proteolityczne w mięśniówce naczynia oraz nasila produkcję ROS i zwiększa aktywność kinaz MAP prowadząc do osłabienia i późniejszego uszkodzenia ściany naczynia (18). Simwastatyna hamuje rozwój nadciśnienia tętniczego wpływając na układ RAA i na produkcję Ang II (19). Działanie protekcyjne jest prawdopodobnie związane z antyoksydacyjnymi właściwościami simwastatyny oraz hamowaniem szlaków zależnych od Smad (20), Akt oraz Rac1 (21). Jednakże mechanizm tych zmian nie został w pełni wyjaśniony.

Prezentowane w tej części prace badawcze miały na celu zrozumienie mechanizmów za pośrednictwem których simwastatyna wpływa na rozwój i progresję TAB. Wyniki prac skupiają się wokół wpływu simwastatyny na stres oksydacyjny i reakcje zapalną, które towarzyszą rozwojowi TAB.

#### 4.3.2. Cele badawcze

- Określenie wpływu simwastatyny na wybrane parametry stresu oksydacyjnego oraz aktywność szlaków sygnałowych regulujących produkcję wolnych rodników w tkance tętniaka aorty brzusznej.
- Zaproponowanie nowej przeciwzapalnej roli simwastatyny związanej z jej wpływem na ekspresję białek wydzielanych pod wpływem stresu oksydacyjnego (ang. Secreted oxidative stress-induced factors, SOXF) oraz zaproponowanie szlaku komórkowego związanego z wydzielaniem tych białek.
- Określenie wpływu simwastatyny na aktywność oksydaz NADPH biorących udział w wytwarzaniu wolnych rodników w TAB.
- Porównanie wpływu simwastatyny na aktywność metaloproteinaz i ich inhibitorów w ścianie tętniaka oraz skrzeplinie przynaczyniowej.
- Charakterystyka roli statyn w choroby układu krążenia w kontekście właściwości antyoksydacyjnych tkanki zdrowej i zmienionej chorobowo.
- Ocena wpływu simwastatyny na poziom kompleksu cav-1/eNOS w ludzkiej tkance TAB oraz określenie mechanizmu leżącego u podłoża tych zmian.
- Określenie wpływu simwastatyny na aktywność czynnika transkrypcyjnego Nrf2 oraz enzymów kontrolowanych przez Nrf2 w tkance TAB wraz z zaproponowaniem mechanizmu tych zmian w oparciu o badania *in vitro*.

#### 4.3.3. Wyniki

Publikacja 1: *Simvastatin Decreases Free Radicals Formation in the Human Abdominal Aortic Aneurysm Wall Via NF-kB.*

Celem pierwszej publikacji z jednotematycznego cyklu prac było określenie czy simwastatyna stosowana u pacjentów z TAB wpływa na poziom stresu oksydacyjnego oraz właściwości antyoksydacyjne ściany aorty w miejscu występowania worka tętniaka, a także czy podawanie simwastatyny wpływa na aktywność szlaku NF-kB, głównego szlaku regulującego reakcję zapalną i stres oksydacyjny, w ścianie TAB.

Badania te prowadziłam w Klinice Chirurgii Naczyniowej, Katedry Chirurgii na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu w zespole prof. I. Huka, gdzie odbywałam pierwszy staż naukowy (2009 r.). Materiał, tkanka TAB, pobierany był od pacjentów w czasie operacji TAB. Z grupy 98 pacjentów poddanych operacji, po sparowaniu wiekiem, płcią i wielkością

tętniaka, wybrani zostali pacjenci przyjmujący simwastatynę w dawce 20-40 mg/dobę przez co najmniej pół roku (n=34) oraz pacjenci, którzy nie byli traktowani statynami (n=17).

Wyniki wskazują, że pacjenci traktowani simwastatyną mieli istotnie mniejszy poziom peroksydacji lipidów, mierzony stężeniem 4-hydroksynonenalu (p=0,026), zwiększoną aktywność enzymów antyoksydacyjnych tj. katalazy (p=0,023) oraz istotnie mniejsze stężenie TNF- $\alpha$  (p=0,026) w porównaniu do grupy nietraktowanej statynami. Ponadto, u tych pacjentów zaobserwowałam zmniejszenie aktywności szlaku NF-kB, mierzone poziomem ufosforylowanej podjednostki p65 w stosunku do całkowitego p65 w tkance tętniaka (p=0,018).

Otrzymane wyniki sugerują, że pacjenci przyjmujący simwastatynę mają zmniejszoną aktywność prozapalnego szlaku komórkowego NF-kB oraz zmniejszone stężenie TNF- $\alpha$  w ścianie TAB w porównaniu do grupy nieprzyjmującej statyn. Co więcej, pacjenci ci mieli zwiększoną aktywność katalazy i zmniejszony poziom peroksydacji lipidów w ścianie TAB.

Podsumowując, pacjenci z TAB przyjmujący simwastatynę w dawce 20-40 mg/dobę co najmniej przez pół roku mieli zmniejszoną reakcję zapalną związaną prawdopodobnie z zahamowaniem aktywności szlaku NF-kB oraz zmniejszony stres oksydacyjny w tkance tętniaka w porównaniu do grupy nieprzyjmującej statyn.

Wyniki tej publikacji zostały wyróżnione przez redaktora czasopisma *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* i skomentowane przez M. Vega de Ceniga („invited commentary”).

Publikacja 2: *Decreased Tissue Levels of Cyclophilin A, a Cyclosporine A Target and Phospho-ERK1/2 in Simvastatin Patients with Abdominal Aortic Aneurysm.*

Wyniki **publikacji 1** były punktem wyjścia do przygotowania następnej, w której skupiałam się na zbadaniu wpływu simwastatyny na ekspresję białek wydzielanych pod wpływem stresu oksydacyjnego (ang. Secreted oxidative stress-induced factors, SOXF), do których należy cyklofilina A (CyPA) (22). Zwiększony poziom tego białka obserwowany jest zaawansowanych zmianach miażdżycowych (23), a także u myszy w trakcie tworzenia TAB (24). Głównym źródłem CyPA są komórki układu odpornościowego, leukocyty i makrofagi (25, 26), a jej działanie wiąże się z pobudzeniem receptora błonowego, EMMPRIN, zlokalizowanego na komórkach mięśniówki gładkiej naczynia (27), którego ekspresja jest istotnie większa w TAB u ludzi (28). Pobudzenie tych receptorów aktywuje szlak ERK 1/2

(ang. Extracellular signal-regulated kinases 1 and 2), który reguluje aktywność szlaku NF- $\kappa$ B (29). Ponieważ wyniki pierwszej publikacji pokazały istotny wpływ simwastatyny na stres oksydacyjny oraz aktywność NF- $\kappa$ B w tkance tętniaka, w tej pracy badałam efekt długoterminowego przyjmowania simwastatyny na oś CyPA-EMMPRIN-ERK 1/2.

Badania te prowadziłam w Klinice Chirurgii Naczyniowej, Katedry Chirurgii na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu w zespole prof. I. Huka, gdzie odbywałam drugi staż naukowy (2010 r.). Materiał, tkanka TAB, pobierany był od pacjentów w czasie operacji naprawy TAB. Z grupy 120 pacjentów poddanych operacji, po sparowaniu wiekiem, płcią i wielkością tętniaka, wybrani zostali pacjenci przyjmujący simwastatynę w dawce 20-40 mg/dobę przez co najmniej pół roku ( $n=30$ ) oraz tacy którzy nie byli traktowani statynami ( $n=15$ ).

Wyniki wskazują, że pacjenci traktowani simwastatyną mieli istotnie zmniejszoną zarówno ekspresję CyPA na poziomie genu i białka (odpowiednio  $p=0,0018$  i  $p=0,0083$ ), jak i aktywność szlaku ERK1/2 wyrażoną zmniejszonym poziomem formy ufosforylowanej pERK1 i pERK2 do form nieufosforylowanych (odpowiednio  $p=0,0002$  i  $p=0,0027$ ) w tkance tętniaka w porównaniu do grupy pacjentów nie traktowanych statynami. Co ciekawe, poziomy receptora dla cyklofiliny A, EMMPRIN, były zbliżone w obu grupach.

Podsumowując, badania te pokazały po raz pierwszy nowe przeciwzapalne działanie simwastatyny związane z obniżeniem poziomu CyPA i aktywności ERK1/2 w tkance tętniaka, co może wskazywać CyPA jako potencjalne białko celowane w leczeniu pacjentów z TAB.

### Publikacja 3: *The influence of simvastatin on NADPH oxidase in patients with abdominal aortic aneurysm.*

Wyniki **publikacji 1 i 2** wskazują, że doustne przyjmowanie simwastatyny ma przeciwzapalne i antyoksydacyjne działanie w tkance TAB u ludzi. Wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, szczególnie anionorodnika ponadtlenowego zależy od aktywności oksydaz NADPH (ang. NADPH oxidase, NOX), wśród których największe znaczenie w tkance tętniaka ma typ 4 NOX (NOX4) (30). Stąd też w kolejnej pracy zbadałam wpływ przyjmowanej przez pacjentów z TAB simwastatyny na stężenie NOX4 w tkance tętniaka.

Badania te prowadziłam w Klinice Chirurgii Naczyniowej, Katedry Chirurgii na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu w zespole prof. I. Huka, gdzie odbywałam drugi staż

naukowy (2010 r.). Materiał, tkanka TAB, pobierany był od pacjentów w czasie operacji naprawy TAB. Podobnie jak w przypadku drugiej publikacji (**Publikacja 2**) z grupy 120 pacjentów poddanych operacji, po sparowaniu wiekiem, płcią i wielkością tętniaka, wybrani zostali pacjenci przyjmujący simwastatynę w dawce 20-40 mg/dobę przez co najmniej pół roku (n=13) oraz tacy, którzy nie byli traktowani statynami (n=13).

Wyniki wskazują jedynie nieznaczne obniżenie ekspresji NOX4 w TAB u pacjentów przyjmujących simwastatynę bez istotnych zmian NOX4 na poziomie białka (zauważono jedynie tendencję spadkową  $p=0,0131$ ).

Podsumowując, w badaniu tym pokazano, że przyjmowanie doustne simwastatyny nie ma większego wpływu na poziom NOX4 w TAB, co jednak nie umniejsza działania antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego simwastatyny opisanego w dwóch pierwszych publikacjach (Publikacja 1 i 2) z prezentowanego jednotematycznego cyklu.

#### Publikacja 4: *The Influence of Simvastatin on NGAL, Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Human Intraluminal Thrombus and Abdominal Aortic Aneurysm Tissue.*

W tworzeniu i progresji TAB dużą rolę przypisuje się metaloproteinazom (ang. Matrix metalloproteinase, MMP), aktywności ich inhibitorów (ang. Tissue inhibitors of MMP, TIMPs) oraz ekspresji lipocaliny-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) (31). Rolą metaloproteinaz jest rozkładanie białek macierzy zewnątrzkomórkowej, a co za tym idzie osłabianie ściany naczynia. Wykazano, że stężenie MMP w tkance TAB jest istotnie wyższe w porównaniu do ich poziomu w normalnej aorcie (32). Źródłem metaloproteinaz w tkance tętniaka są różne komórki. Dla przykładu, MMP2 produkowana jest głównie przez komórki mięśniówki gładkiej aorty, a MMP9 przez makrofagi (33). Ponadto, poziom tych komórek różni się w tkance tętniaka oraz skrzeplinie przynaczniowej. Co więcej, wydzielanie MMP jest ściśle kontrolowane przez takie szlaki komórkowe jak ERK1/2 oraz NF- $\kappa$ B, które, jak wykazały moje badania opisane w publikacjach 1 i 2, są kontrolowane przez simwastatynę. Co ciekawe, wpływ simwastatyny na poziom i aktywność MMP budzi kontrowersje. Niektóre badania pokazują, że simwastatyna zmniejsza poziom całkowitej i aktywnej formy MMP9 u pacjentów z TAB w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (34). Inni pokazali jej korzystny wpływ jedynie na MMP2, ale nie na MMP9 (13). Z kolei Muehling i wsp. (35) wykazali brak korelacji między poziomem MMP2 i MMP9 w osoczu chorych z TAB a przyjmowaniem statyn.

Aktywność MMP hamowana jest po przyłączeniu ich inhibitorów, TIMP1 oraz TIMP2. Literatura pokazuje, że poziom kompleksu MMP9/TIMP1 oraz MMP9/TIMP2 koreluje z grubością skrzepliny przyściennej u pacjentów z TAB (36, 37). Innym białkiem regulującym poziom MMP jest NGAL, który wydłuża połączenie MMP z ich inhibitorami, dzięki czemu hamuje proteolityczne działanie MMP na tkankę. Wykazano zależność między poziomem NGAL, a MMP9 w tkance TAB oraz pokazano, że NGAL produkowany jest przez komórki wielojądrzaste krążące we krwi oraz zlokalizowane w przyściennej skrzeplinie u pacjentów z TAB (38).

Celem tej publikacji było porównanie wpływu simwastatyny na aktywność MMP2 i MMP9 oraz ich inhibitorów (TIMP1 i TIMP2), a także poziom NGAL w ścianie tętniaka oraz skrzeplinie przynaczyniowej (ang. Intraluminal thrombus, ILT).

Badania te były częścią prac prowadzonych przeze mnie w Klinice Chirurgii Naczyniowej, Katedry Chirurgii na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu w ramach stażu podoktorskiego w latach 2011-2013 w zespole prof. I. Huka. Materiał, tkanka TAB oraz skrzeplina przynaczyniowa, pobierany był od pacjentów w czasie operacji naprawy TAB. Podobnie jak w przypadku dwóch pierwszych publikacji (Publikacji 1 i 2), z grupy 98 pacjentów poddanych operacji, po sparowaniu wiekiem, płcią i wielkością tętniaka, wybrani zostali pacjenci przyjmujący simwastatynę w dawce 20-40 mg/dobę przez co najmniej pół roku (n=10) oraz tacy którzy nie byli traktowani statynami (n=10).

Wyniki pokazały istotnie większy poziom MMP9 w ILT w porównaniu do TAB ( $p < 0,01$ ), z jednocześnie niższym poziomem MMP2 ( $p < 0,01$ ). Co ciekawe, simwastatyna nieznacznie wpływała na poziom MMP2 i MMP9 w tkance TAB oraz ILT, ale istotnie obniżała poziom kompleksu MMP9/TIMP2 w TAB ( $p < 0,01$ ) oraz MMP9/TIMP2 w ILT ( $p = 0,01$ ). Dodatkowo, nie zaobserwowano wpływu przyjmowanej przez pacjentów simwastatyny na poziom NGAL, ani kompleks MMP9/NGAL w tkance TAB czy ILT ( $p > 0,05$ ).

Podsumowując, wyniki te pokazują różną ekspresję MMP2 i MMP9 oraz ich kompleksów z inhibitorami w tkance tętniaka oraz ILT. Pokazują one także istotny wpływ simwastatyny na poziom kompleksów MMP9/TIMP1 oraz MMP9/TIMP2 w tkance TAB i ILT, przy jednoczesnym braku znacznego wpływu simwastatyny na poziom całkowitego MMP2 i MMP9.

Publikacja 5: *The Role of Statins in the Activation of Heme Oxygenase-1 in Cardiovascular Diseases.*

Celem publikacji było omówienie roli statyn w patogenezie chorób układu krążenia w oparciu o wyniki własne (zawarte w **publikacjach 1-4**) oraz wyniki innych autorów. W pracy tej wymieniam dostępne na rynku rodzaje statyn, opisuję mechanizm ich działania związany z kinetyką i metabolizmem, charakteryzuję wpływ statyn na stres oksydacyjnych, regulowane stanem zapalnym szlaki komórkowe oraz enzymy antyoksydacyjne w CVD, a także szeroko charakteryzuję wpływ statyn na produkcję i działanie oksygenazy hemowej-1 (HO-1) w warunkach fizjologicznych oraz w przebiegu miażdżycy, chorób serca i TAB. Ważnym elementem pracy są dwie tabele, z których jedna podsumowuje wyniki badań klinicznych, natomiast druga zbiera informacje z badań *in vitro*.

Publikacja 6: *Lower Levels of Caveolin-1 and Higher Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase Are Observed in Abdominal Aortic Aneurysm Patients Treated with Simvastatin.*

W trzech pierwszych publikacjach (**Publikacja 1, 2 i 3**) jednotematycznego cyklu opisałam istotny wpływ simwastatyny na stan zapalny (obniża poziom TNF- $\alpha$ , CyPA i aktywność szlaków NF-kB oraz ERK 1/2) i stres oksydacyjny (redukuje peroksydację lipidów i podnosi aktywność katalazy) w tkance TAB u ludzi, natomiast w **Publikacji 4** podkreśliłam jej wpływ na ekspresję MMPs, ich inhibitorów oraz NGAL w tkance tętniaka i skrzeplinie przyściennej. Z badań literaturowych wiemy dodatkowo, że simwastatyna moduluje stężenie interleukin IL-4, -6, -10 (34).

Istotne znaczenie w procesie tworzenia TAB ma aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (ang. Endothelial nitric oxide synthase, eNOS), która bierze udział w tworzeniu tlenu azotu (NO) przez śródbłonek naczyniowy. Zwykle w warunkach fizjologicznych NO ma działanie protekcyjne, jednak wykazano, że w dużych ilościach gaz ten może działać proaterogenicznie i nasilać tworzenie TAB (27). Aktywność eNOS zależy m.in. od stężenia białka strukturalnego - caveoliny 1 (cav-1), która wiążąc eNOS blokuje jego działanie. Wcześniejsze badania na zwierzętach wykazały, że simwastatyna poprzez zmniejszenie ekspresji cav-1 może zwiększać poziom eNOS w aorcie brzusznej, działając tym samym protekcyjnie (39). Z tego też względu celem niniejszej publikacji była ocena wpływu simwastatyny na poziom kompleksu cav-1/eNOS w ludzkiej tkance TAB oraz określenie czy u podłoża tych zmian leży



wpływ simwastatyny na ekspresję cytokin pro- i przeciwzapalnych, a także ekspresję receptorów TLR-4 (ang. Toll-like receptor).

Badania te, pod moim merytorycznym nadzorem, prowadzone były przez mgr. K. Kowalską w Klinice Chirurgii Naczyniowej, Katedry Chirurgii na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu. Do badań wykorzystano próbki tkanki TAB pochodzące z grupy 120 pacjentów poddanych operacji rekonstrukcji ściany aorty. Pacjenci po sparowaniu wiekiem, płcią i wielkością tętniaka, zostali podzieleni na dwie grupy: przyjmujący simwastatynę w dawce 20 lub 40 mg/dobę przez co najmniej pół roku (n=24) oraz tacy, którzy nie byli traktowani statynami (n=12).

Otrzymane wyniki pokazały, że przyjmowanie przez pacjentów simwastatyny istotnie zmniejsza ekspresję cav-1 na poziomie mRNA i białka (odpowiednio  $p=0,033$  i  $p<0,05$ ) oraz zwiększa poziom eNOS ( $p<0,05$ ) w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących statyn. Co ciekawe, wpływ simwastatyny na eNOS zależał od dawki przyjmowanego leku i wyższe poziomy obserwowane były u pacjentów przyjmujących 40 mg/dobę simwastatyny w porównaniu do tych, którzy otrzymywali 20 mg/dobę. Próbuąc dalej określić mechanizm tych zmian skupiliśmy się na zbadaniu poziomu cytokin pro- i przeciwzapalnych oraz poziomu receptorów TLR4, których aktywacja redukuje poziom cav-1 (40). Zauważyliśmy, że pacjenci przyjmujący wyższą dawkę simwastatyny mieli obniżony poziom IL-6 w tkance TAB, a także odpowiednio 37% i 40% spadek poziomu IL-17 i IL-10 w tkance tętniaka ( $p=0,055$ ). Jednakże nie zaobserwowaliśmy żadnych zmian w poziomie receptora TLR4.

Podsumowując, wyniki tej publikacji wskazują, że pacjenci z TAB przyjmujący simwastatynę mają zmienioną ekspresję kompleksu cav-1/eNOS w tkance tętniaka w porównaniu do pacjentów kontrolnych. Wyniki te wpisują się w moje wcześniejsze obserwacje protekcyjnego działania simwastatyny u pacjentów z TAB, opisanymi w czterech pierwszych publikacjach z jednotematycznego cyklu (Publikacja 1, 2, 3 i 4).

#### Publikacja 7: *Simvastatin Treatment Upregulates HO-1 in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm but Independently of Nrf2.*

W wyżej opisanych pracach (**publikacja 1-4**) wskazują, że podawanie simwastatyny pacjentom z TAB istotnie zmniejsza poziom stresu oksydacyjnego, redukuje stężenie prozapalnej TNF- $\alpha$ , zmniejsza stężenie metaloproteinaz i ich inhibitorów oraz hamuje

aktywność prozapalnych szlaków komórkowych NF-kB i ERK1/2. Inni badacze pokazali także, że statyny mogą wpływać na aktywność szlaków Akt/PKB (41) oraz Nrf2 (42), które regulują m.in. poziom oksygenazy hemowej 1 (HO-1) opisanej szczegółowo w Publikacji 5. Z tego też względu celem niniejszej publikacji było określenie lokalizacji HO-1 i Nrf2 w tkance tętniaka oraz wpływ simwastatyny na aktywność szlaku Nrf2/Are, a także poziom genów regulowanych przez Nrf2 w TAB i komórkach śródbłonna oraz mięśniówki gładkiej aorty.

HO-1 należy do grupy enzymów antyoksydacyjnych rozkładających hem do tlenku węgla, biliwerdyny i żelaza, a jej stężenie regulowane jest na poziomie genu przez takie czynniki transkrypcyjne jak NF-kB oraz Nrf2 (43). W normalnych warunkach fizjologicznych Nrf2 pozostaje nieaktywny i związany w cytoplazmie przez białko keap-1. Dopiero pod wpływem stresu, np. oksydacyjnego czy reakcji zapalnej keap-1 oddysocjuje od Nrf2, który translokuje do jądra komórkowego, łączy się z elementem ARE (ang. Antioxidant response element) na DNA i aktywuje produkcję enzymów antyoksydacyjnych m.in. HO-1, NQO1 czy GCLM (44). Szczegółowo rola Nrf2 w chorobach układu krążenia została opisana w artykule poglądowym pt. „Nrf2 in aging- Focus on the cardiovascular diseases”, którego jestem współautorem (45).

W **Publikacji 7** prowadziłam badania nad lokalizacją i ekspresją HO-1 i Nrf2 w tkance tętniaka z wykorzystaniem materiału zebranego na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu w czasie odbywanego tam stażu podoktorskiego. Materiał - ludzka tkanka TAB - pochodził od pacjentów przyjmujących simwastatynę w dawce 20 lub 40 mg/dobę przez co najmniej pół roku (n=28) oraz od pacjentów nie przyjmujących statyn (n=14). Dodatkowo, część badań nad mechanizmem za pośrednictwem, którego simwastatyna zmienia ekspresję HO-1 i Nrf2 wykonałam na pierwotnych komórkach śródbłonna i mięśniówki gładkiej aorty.

Wyniki tej publikacji wskazują, że stężenie HO-1 jest istotnie wyższe w tkance TAB u pacjentów traktowanych simwastatyną ( $p=0,022$ ). Dodatkowo pacjenci ci mieli istotnie podniesiony poziom glutationu całkowitego do zredukowanego (GSH/GSSG,  $p=0,003$ ). Co ciekawe, zaobserwowałam pozytywną korelację między poziomem HO-1 i całkowitego glutationu ( $\rho=0,35$ ,  $p=0,041$ ), które może sugerować wpływ HO-1 na utrzymanie równowagi stanu redoks tkanki TAB. Wyniki zwiększonej ekspresji HO-1 u pacjentów traktowanych simwastatyną potwierdziły oznaczenia histologiczne, które dodatkowo wykazały, że równomierne rozłożenie HO-1 w tkance TAB. Jako że zarówno HO-1, jak i glutation są regulowane przez Nrf2 następnie określiłam poziom Nrf2 w TAB. Pomimo, iż poziom Nrf2

oraz genów zależnych od Nrf2 (HMOX-1, NQO1 i GCLM) nie różnił się u pacjentów otrzymujących simwastatynę w porównaniu do kontroli, to badania histologiczne pokazały istotne miejscowe zwiększenie ekspresji Nrf2 w TAB u pacjentów z grupy traktowanej simwastatyną. W związku z tak dużą heterogennością lokalizacji Nrf2 w tkance tętniaka sugerującą raczej lokalną niż globalną regulację ekspresji Nrf2, postanowiłam zbadać wpływ simwastatyny na aktywność Nrf2 w pierwotnych komórkach śródbłonna i mięśniówki gładkiej aorty. Wykorzystując metody transdukcji i transfekcji komórek oraz stymulację różnymi dawkami simwastatyny wykazałam, że simwastatyna istotnie zwiększa stężenie HO-1 zarówno w komórkach śródbłonna jak i mięśniówki gładkiej aorty, ale działanie to nie jest zależne od szlaku Nrf2/ARE, ale raczej wynika z innych mechanizmów takich jak posttranslacyjna regulacja ekspresji HO-1.

Podsumowując, badania których wyniki zaprezentowałam w niniejszej publikacji wykazały, iż pacjenci traktowani simwastatyną mają zwiększoną ekspresję HO-1 oraz Nrf2 w tkance tętniaka. Jednak zwiększony poziom HO-1 u tych pacjentów jest niezależny od szlaku sygnałowego Nrf2.

Obecnie kontynuuję badania nad rolą simwastatyny w patogenezie TAB wykorzystując dwa mysie modele - myszy pozbawione HO-1 oraz myszy pozbawione aktywności transkrypcyjnej Nrf2. Tętniak aorty brzusznej wywoływany jest przez podskórne 28 dniowe podawanie wysokich dawek angiotensyny II, a część myszy dodatkowo otrzymuje raz dziennie simwastatynę w dawce 20 mg/kg/dobę zaczynając 7 dni przed wszczepieniem pomp osmotycznych uwalniających angiotensynę II. Wyniki tych badań są bardzo obiecujące. Między innymi udało mi się udowodnić, że myszy pozbawione HO-1 rozwijają TAB rzadziej od ich dzikich rówieśników oraz TAB ujawnia się później. Protekcyjne działanie braku HO-1 związane jest z mniejszym naciekiem komórek prozapalnych w ścianie aorty. Wyniki tej pracy zostały zaprezentowane na konferencji organizowanej przez European Vascular Biology (EVBO, Genewa 2017; praca pt. „Heme Oxygenase-1 Deficiency Reduces Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Appearance in Non-Hypercholesterolemic Mice”).

Ponadto, moje badania nad rolą wpływu zahamowania aktywności transkrypcyjnej Nrf2 w patogenezie TAB u myszy zostały nagrodzone nagrodą dla młodych naukowców (Young Investigators Award) na prestiżowej konferencji Frontiers in CardioVascular Biology (FCVB, Wiedeń 2018, praca pt. „Inhibition of Nrf2 transcriptional activity favors abdominal aortic aneurysm formation in mice”) organizowanej przez European Society of Cardiology.

W celu pełnego poznania roli Nrf2 w mechanizmie tworzenia i progresji TAB konieczne jest opracowanie modelu myszy z regulowaną lokalnie ekspresją Nrf2. Z tego też względu obecnie rozwijam swoje umiejętności w kierunku tworzenia myszy transgenicznych, m.in. uczestniczyłam w prestiżowym szkoleniu „Transgenic Animals - Micromanipulation Techniques” organizowanym przez EMBL w Heidelbergu w 2018 r., a także praktykuję na mikromanipulatorze w Zwierzętarń Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

#### 4.3.4. Podsumowanie

- Wykazałam, że pacjenci przyjmujący simwastatynę mają zmniejszoną reakcję zapalną związaną z zahamowaniem aktywności szlaku NF- $\kappa$ B oraz mniej nasilony stres oksydacyjny w tkance tętniaka w porównaniu do grupy nieprzyjmującej statyn.
- Wykazałam, po raz pierwszy nowe przeciwzapalne działanie simwastatyny związane z obniżeniem poziomu Cyklofiliny A i aktywności ERK1/2 w tkance tętniaka.
- Zaproponowałam Cyclofilinę A jako nowe potencjalne białko celowane w leczeniu pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej.
- Wykazałam, że przyjmowanie doustne simwastatyny nie ma większego wpływu na poziom NOX4 w tkance tętniaka aorty brzusznej.
- Pacjenci z tętniakiem aorty brzusznej przyjmujący simwastatynę mają zmienioną ekspresję kompleksu cav-1/eNOS w tkance tętniaka w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących statyn.
- Wykazałam, że pacjenci traktowani simwastatyną mają zwiększoną ekspresję HO-1 oraz Nrf2 w tkance tętniaka. Jednak zwiększony poziom HO-1 u tych pacjentów jest niezależny od szlaku sygnałowego Nrf2.

#### Literatura:

1. Lee YJ, Galoforo SS, Berns CM, Chen JC, Davis BH, Sim JE, et al. Glucose deprivation-induced cytotoxicity and alterations in mitogen-activated protein kinase activation are mediated by oxidative stress in multidrug-resistant human breast carcinoma cells. *J Biol Chem.* 1998 Feb 27;273(9):5294–9.
2. Ali F, Hamdulay SS, Kinderlerer AR, Boyle JJ, Lidington EA, Yamaguchi T, et al. Statin-mediated cytoprotection of human vascular endothelial cells: a role for Kruppel-like factor 2-dependent induction of heme oxygenase-1. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec;5(12):2537–46.

3. Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med*. 2015 Nov 20;5(4):218–24.
4. Gupta S, Sodhi S, Mahajan V. Correlation of antioxidants with lipid peroxidation and lipid profile in patients suffering from coronary artery disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Aug;13(8):889–94.
5. Piechota-Polanczyk A, Jozkowicz A. The Role of Statins in the Activation of Heme Oxygenase-1 in Cardiovascular Diseases. *Curr Drug Targets*. 2017;18(6):674–86.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383–9.
7. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. - Google Search [Internet]. [cited 2018 Dec 10]. Available from: [https://www.google.com/search?rlz=1C2AVFC\\_enPL770PL770&ei=cpEOXKOIG-PNrgTxrZTIAG&q=Prevention+of+coronary+heart+disease+with+pravastatin+in+men+with+hypercholesterolemia.+West+of+Scotland+Coronary+Prevention+Study+Group.&oq=Prevention+of+coronary+heart+disease+with+pravastatin+in+men+with+hypercholesterolemia.+West+of+Scotland+Coronary+Prevention+Study+Group.&gs\\_l=psy-ab.3..35i39l6.2524.3656..4174...1.0..0.0.0.....0....1j2..gws-wiz.....6..0i71.Pw96yMUOshs](https://www.google.com/search?rlz=1C2AVFC_enPL770PL770&ei=cpEOXKOIG-PNrgTxrZTIAG&q=Prevention+of+coronary+heart+disease+with+pravastatin+in+men+with+hypercholesterolemia.+West+of+Scotland+Coronary+Prevention+Study+Group.&oq=Prevention+of+coronary+heart+disease+with+pravastatin+in+men+with+hypercholesterolemia.+West+of+Scotland+Coronary+Prevention+Study+Group.&gs_l=psy-ab.3..35i39l6.2524.3656..4174...1.0..0.0.0.....0....1j2..gws-wiz.....6..0i71.Pw96yMUOshs)
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1001–9.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998 May 27;279(20):1615–22.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7–22.
11. Heeba G, Moselhy M, Hassan M, Khalifa M, Gryglewski R, Malinski T. Anti-atherogenic effect of statins: role of nitric oxide, peroxynitrite and haem oxygenase-1. *Br J Pharmacol*. 2009 Apr;156(8):1256–66.
12. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009 Apr;203(2):325–30.
13. Hurks R, Hofer IE, Vink A, Pasterkamp G, Schoneveld A, Kerver M, et al. Different effects of commonly prescribed statins on abdominal aortic aneurysm wall biology. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 May;39(5):569–76.
14. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2003 Feb 6;91(3A):7A–11A.

15. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 2005 May 30;365(9470):1577–89.
16. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Domanovits H, Huber K, Mannhalter C, et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism is associated with abdominal aortic aneurysm. *Thromb Res*. 2002 Apr 15;106(2):131–6.
17. Kristensen KE, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Egfjord M, Rasmussen HB, Hansen PR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with abdominal aortic aneurysms: nation-wide cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Mar;35(3):733–40.
18. Zhang Y, Naggar JC, Welzig CM, Beasley D, Moulton KS, Park H-J, et al. Simvastatin Inhibits Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Apolipoprotein E Knockout Mice: possible role of ERK. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Nov;29(11):1764–71.
19. Delbosc S, Cristol J-P, Descomps B, Mimran A, Jover B. Simvastatin Prevents Angiotensin II-Induced Cardiac Alteration and Oxidative Stress. *Hypertension*. 2002 Aug;40(2):142–7.
20. Díez RR, Rodrigues-Díez R, Lavoz C, Rayego-Mateos S, Civantos E, Rodríguez-Vita J, et al. Statins Inhibit Angiotensin II/Smad Pathway and Related Vascular Fibrosis, by a TGF- $\beta$ -Independent Process. *PLOS ONE*. 2010 Nov 30;5(11):e14145.
21. Zeng L, Xu H, Chew T-L, Chisholm R, Sadeghi MM, Kanwar YS, et al. Simvastatin Modulates Angiotensin II Signaling Pathway by Preventing Rac1-Mediated Upregulation of p27. *JASN*. 2004 Jul 1;15(7):1711–20.
22. Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF, Yan C, Haendeler J, Suh YA, et al. Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. *Circ Res*. 2000 Oct 27;87(9):789–96.
23. Satoh K, Nigro P, Matoba T, O'Dell MR, Cui Z, Shi X, et al. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms. *Nat Med*. 2009 Jun;15(6):649–56.
24. Satoh K, Matoba T, Suzuki J, O'Dell MR, Nigro P, Cui Z, et al. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation*. 2008 Jun 17;117(24):3088–98.
25. Seizer P, Ochmann C, Schönberger T, Zach S, Rose M, Borst O, et al. Disrupting the EMMPRIN (CD147)-cyclophilin A interaction reduces infarct size and preserves systolic function after myocardial ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Jun;31(6):1377–86.
26. Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Martinez-Pinna R, Blanco-Colio LM, Lopez JA, Camafeita E, et al. Proteomic analysis of polymorphonuclear neutrophils identifies catalase as a novel biomarker of abdominal aortic aneurysm: potential implication of oxidative stress in abdominal aortic aneurysm progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Dec;31(12):3011–9.

27. Guo H, Majmudar G, Jensen TC, Biswas C, Toole BP, Gordon MK. Characterization of the gene for human EMMPRIN, a tumor cell surface inducer of matrix metalloproteinases. *Gene*. 1998 Oct 5;220(1–2):99–108.
28. Chen X, Wang J, Hou J, Gui C, Tang L, Chen X, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) is present in smooth muscle cells of human aneurysmal aorta and is induced by angiotensin II in vitro. *Clin Sci*. 2009 May 1;116(11):819–26.
29. Yuan W, Ge H, He B. Pro-inflammatory activities induced by CyPA-EMMPRIN interaction in monocytes. *Atherosclerosis*. 2010 Dec;213(2):415–21.
30. Xiong W, Mactaggart J, Knispel R, Worth J, Zhu Z, Li Y, et al. Inhibition of reactive oxygen species attenuates aneurysm formation in a murine model. *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):128–34.
31. Folkesson M, Kazi M, Zhu C, Silveira A, Hemdahl A-L, Hamsten A, et al. Presence of NGAL/MMP-9 complexes in human abdominal aortic aneurysms. *Thromb Haemost*. 2007 Aug;98(2):427–33.
32. Thompson RW, Parks WC. Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci*. 1996 Nov 18;800:157–74.
33. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2002 Sep 1;110(5):625–32.
34. Evans J, Powell JT, Schwalbe E, Loftus IM, Thompson MM. Simvastatin Attenuates the Activity of Matrix Metalloproteinase-9 in Aneurysmal Aortic Tissue. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007 Sep 1;34(3):302–3.
35. Muehling B, Oberhuber A, Schelzig H, Bischoff G, Marx N, Sunder-Plassmann L, et al. Effect of statin therapy on serum activity of proteinases and cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Vasc Health Risk Manag*. 2008 Dec;4(6):1433–7.
36. Wiernicki I, Stachowska E, Safranow K, Cnotliwy M, Rybicka M, Kaczmarczyk M, et al. Enhanced matrix-degrading proteolytic activity within the thin thrombus-covered wall of human abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis*. 2010 Sep;212(1):161–5.
37. Khan JA, Abdul Rahman MNA, Mazari F a. K, Shahin Y, Smith G, Madden L, et al. Intraluminal thrombus has a selective influence on matrix metalloproteinases and their inhibitors (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 2012 Apr;26(3):322–9.
38. Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Vega de Ceniga M, Blanco-Colio LM, Meilhac O, Feldman L, et al. Increased plasma levels of NGAL, a marker of neutrophil activation, in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2012 Feb;220(2):552–6.
39. Arora R, Hare DL, Zulli A. Simvastatin reduces endothelial NOS: caveolin-1 ratio but not the phosphorylation status of eNOS in vivo. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(8):705–11.

40. Wang XM, Kim HP, Nakahira K, Ryter SW, Choi AMK. The heme oxygenase-1/carbon monoxide pathway suppresses TLR4 signaling by regulating the interaction of TLR4 with caveolin-1. *J Immunol.* 2009 Mar 15;182(6):3809–18.
41. Brunt Keith R., Fenrich Keith K., Kiani Gholam, Yat Tse M., Pang Stephen C., Ward Christopher A., et al. Protection of Human Vascular Smooth Muscle Cells From H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Apoptosis Through Functional Codependence Between HO-1 and AKT. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006 Sep 1;26(9):2027–34.
42. Yeh Y-H, Kuo C-T, Chang G-J, Chen Y-H, Lai Y-J, Cheng M-L, et al. Rosuvastatin suppresses atrial tachycardia-induced cellular remodeling via Akt/Nrf2/heme oxygenase-1 pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 May;82:84–92.
43. Ferrándiz ML, Devesa I. Inducers of heme oxygenase-1. *Curr Pharm Des.* 2008;14(5):473–86.
44. Choi SH, Park S, Oh CJ, Leem J, Park K-G, Lee I-K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by gemigliptin prevents abnormal vascular remodeling via NF-E2-related factor 2 activation. *Vascul Pharmacol.* 2015 Oct;73:11–9.
45. Kloska D, Kopacz A, Piechota-Polanczyk A, Nowak WN, Dulak J, Jozkowicz A, et al. Nrf2 in aging - Focus on the cardiovascular system. *Vascul Pharmacol.* 2018 Aug 28;



## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

### 5.1. Dane bibliometryczne

Łączna punktacja wg list z roku publikacji:

**IF: 77,796** (w tym 21,413 przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne)

**MNiSW: 757** (w tym 236 przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne)

**Łącznie cytowania 637, indeks Hirscha wynosi 13**

(źródło: *ISI Web o Science; Researcher ID: O-7329-2017*)

**Łącznie cytowania 714, indeks Hirscha wynosi 12**

(źródło: *Scopus*)

Pełna analiza bibliometryczna wykonana przez Dział Informacji Naukowej Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi stanowi załącznik nr 5.

### 5.2 Tematyka prac badawczych

#### 5.2.1. Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora

Moje zainteresowania naukowe wiążą się z następującymi tematami:

- Ocena wpływu melatoniny na właściwości antyoksydacyjne osocza u zdrowych ochotników.
- Analiza wpływu antagonistów receptorów dla endoteliny (ET)-1 na wybrane parametry stresu oksydacyjnego, reakcji zapalnej oraz szlak NF-kB.
- Charakterystyka właściwości antyoksydacyjnych kwasu liponowego w warunkach stresu oksydacyjnego.

#### 5.2.1.1. Ocena wpływu melatoniny na właściwości antyoksydacyjne osocza u zdrowych ochotników

Badania nad zdolnościami antyoksydacyjnymi melatoniny prowadziłam w ramach pracy magisterskiej wykonanej w Zakładzie Fizjologii Układu Krążenia Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem prof. A. Gorącej. W badaniu zdrowi ochotnicy przyjmowali

pojedynczą dawkę melatoniny przed snem przez okres dwóch tygodni. Przed rozpoczęciem przyjmowania melatoniny, w dniu 7, 14 oraz 10 dni po zaprzestaniu podawania melatoniny od zdrowych ochotników pobierana była krew żylna w celu oceny wybranych parametrów antyoksydacyjnych osocza. Grupa kontrolna nie przyjmowała melatoniny, a krew pobierana była w tych samych punktach czasowych.

Wyniki pokazały, że podawanie melatoniny istotnie zwiększa zdolności antyoksydacyjne osocza oraz zmniejsza poziom peroksydacji lipidów, a także uszkodzenia DNA w 14 dniu od momentu rozpoczęcia przyjmowania melatoniny. Co ciekawe, zdolności antyoksydacyjne osocza utrzymywały się nawet 10 dni po zaprzestaniu przyjmowania melatoniny.

Powyższe wyniki badań były podstawą:

1. pracy magisterskiej pt. „Ocena zdolności antyoksydacyjnej melatoniny u zdrowych ochotników”  
oraz zostały opublikowane w pracy oryginalnej:
2. **Piechota A**, Lipińska S, Szemraj J, Goraca A. Long-term melatonin administration enhances the antioxidant potential of human plasma maintained after discontinuation of the treatment. *Gen Physiol Biophys.* 2010 Jun;29(2):144-50. (IF: 1,146 MNiSW: 20)

#### 5.2.1.2. Analiza wpływu antagonistów receptorów dla ET-1 na wybrane parametry stresu oksydacyjnego, reakcji zapalnej oraz szlak NF-kB

Badania te prowadziłam w ramach pracy doktorskiej zatytułowanej „Właściwości antyoksydacyjne endoteliny 1” wykonanej w Zakładzie Fizjologii Układu Krążenie Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem prof. A. Gorącej. Prace te polegały na zbadaniu roli receptorów endoteliny-1 w stresie oksydacyjnym wywołanym lipopolisacharydem. Badania prowadziłam na szczurach traktowanych antagonistami receptorów typu A (BQ123), typu B (BQ788) dla endoteliny-1 w kombinacji z solą fizjologiczną lub lipopolisacharydem. Rezultaty tych badań zaowocowały bardzo ciekawymi wynikami opisującymi rolę tych receptorów w stresie oksydacyjnym w osoczu oraz w wybranych narządach, z uwzględnieniem mechanizmu opartego o szlak NF-kB.

Omówione wyniki weszły również w skład pięciu artykułów oryginalnych oraz dwóch przeglądowych, których jestem pierwszym autorem lub współautorem.

#### Publikacje oryginalne:

1. **Piechota A**, Goraca A. Influence of nuclear factor- $\kappa$ B inhibition on endothelin-1 induced lung edema and oxidative stress in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2011 Apr;62(2):183-8. (IF: 2,267 MNiSW: 25)
2. **Piechota A**, Polańczyk A, Goraca A. Protective effects of endothelin-A receptor antagonist BQ123 against LPS-induced oxidative stress in lungs. *Pharmacol Rep*. 2011;63(2):494-500. (IF: 2,445 MNiSW: 25)
3. **Piechota-Polańczyk A**, Gorąca A. Influence of specific endothelin-1 receptor blockers on hemodynamic parameters and antioxidant status of plasma in LPS-induced endotoxemia. *Pharmacol Rep*. 2012;64(6):1434-41. (IF: 1,965 MNiSW: 25)
4. Michalski Ł, Kleniewska P, **Piechota-Polańczyk A**, Goraca A. [Influence of nuclear factor-kappa B inhibition on -SH groups concentration in liver of rats]. *Pol Merkur Lekarski*. 2013 Mar;34(201):158-60. Polish. (IF: 0 MNiSW: 7)
5. Kleniewska P, **Piechota-Polańczyk A**, Michalski L, Michalska M, Balcerczak E, Zebrowska M, Goraca A. Influence of block of NF-kappa B signaling pathway on oxidative stress in the liver homogenates. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:308358. doi: 10.1155/2013/308358. Epub 2013 Mar 14. (IF: 3,363 MNiSW: 25)

#### Publikacje przeglądowe:

1. Michalski Ł, Kleniewska P, **Piechota-Polańczyk A**, Gorąca A. The role of endothelin-1 and its receptor blockers on the liver function. *Gen Physiol Biophys*. 2012 Dec;31(4):383-8. doi: 10.4149/gpb\_2012\_046. (IF: 0,852 MNiSW: 20)
2. **Piechota A**, Polańczyk A, Goraca A. Role of endothelin-1 receptor blockers on hemodynamic parameters and oxidative stress. *Pharmacol Rep*. 2010 Jan-Feb;62(1):28-34. Review. (IF: 2,5 MNiSW: 20)

#### Doniesienia konferencyjne:

1. **Piechota A**, Gorąca A, Polańczyk A: Protective effects of endothelin-A receptor antagonist BQ123 against LPS-induced oxidative stress in lungs. 11<sup>th</sup> International Conference on Endothelin: (ET-11) 9-12.09.2009, Montreal, Kanada – wystąpienie plakatowe

### 5.2.1.3. Charakterystyka właściwości antyoksydacyjnych kwasu liponowego w warunkach stresu oksydacyjnego

W swoich badaniach zajmowałam się także oceną zdolności antyoksydacyjnych związków drobnocząsteczkowych takich jak kwas liponowy. Brałam udział w badaniach dotyczących jego roli przeciwzapalnej i antyoksydacyjnej w warunkach stresu oksydacyjnego wywołanego lipopolisacharydem. Wyniki tych prac, wykazały nowe właściwości kwasu liponowego w wybranych narządach i zostały opisane w pięciu pracach oryginalnych i dwóch przeglądowych, a także jednym doniesieniem konferencyjnym przedstawionym poniżej.

#### Publikacje oryginalne:

1. **Piechota A**, Goraca A. [The comparison of alpha-lipoic acid, melatonin, vitamin C and trolox effectiveness in decreasing DNA strand breaks and increasing plasma antioxidant power]. *Pol Merkur Lekarski*. 2009 Jul;27(157):19-21. Polish. (IF: 0 MNiSW: 6)
2. Goraca A, **Piechota A**, Huk-Kolega H. Effect of alpha-lipoic acid on LPS-induced oxidative stress in the heart. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Mar;60(1):61-8. (IF: 1,489 MNiSW: 20)
3. Huk-Kolega H, **Piechota A**, Kleniewska P, Michalski Ł, Goraca A. [The influence of lipoic acid on total protein concentration in the liver and spleen tissue in rats during lipopolysaccharide-induced oxidative stress]. *Pol Merkur Lekarski*. 2011 Oct;31(184):212-4. Polish. (IF: 0 MNiSW: 7)
4. Gorąca A, Huk-Kolega H, Kleniewska P, **Piechota-Polańczyk A**, Skibska B. Effects of lipoic acid on spleen oxidative stress after LPS administration. *Pharmacol Rep*. 2013;65(1):179-86. (IF: 2,165 MNiSW: 25)

#### Publikacje przeglądowe:

1. Gorąca A, Huk-Kolega H, **Piechota A**, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):849-58. Review. (IF: 2,445 MNiSW: 25)
2. Huk-Kolega H, Skibska B, Kleniewska P, **Piechota A**, Michalski Ł, Goraca A. [Role of lipoic acid in health and disease]. *Pol Merkur Lekarski*. 2011 Sep;31(183):183-5. Review. Polish. (IF: 0 MNiSW: 7)

3. Kleniewska P, **Piechota A**, Skibska B, Gorąca A. The NADPH oxidase family and its inhibitors. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012 Aug;60(4):277-94. doi: 10.1007/s00005-012-0176-z. Epub 2012 Jun 14. Review. (IF: 2,378 MNiSW: 20)

Doniesienia konferencyjne:

1. Skibska B, Bodek KH, Kleniewska P, **Piechota A**, Gorąca A: Udział kwasu liponowego w stresie oksydacyjnym w komorach serca. XXI Naukowy zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. 12-15.09.2010, Gdańsk - wystąpienie plakatowe

#### 5.2.1.4. Wpływ pola magnetycznego o niskiej częstotliwości na stres oksydacyjny

W kontekście badań nad stresem oksydacyjnym uczestniczyłam także w pracach oceniających wpływ pola magnetycznego o niskiej częstotliwości na zdolność antyoksydacyjną tkanki serca szczura. Wyniki tej pracy zostały opublikowane w ramach niżej wymienionej pracy.

Publikacje oryginalne:

1. Goraca A, Ciejka E, **Piechota A**: Effects of extremely low frequency magnetic field on the parameters of oxidative stress in heart. *J Physiol Pharmacol*. 2010 Jun;61(3):333-8. (IF: 2,13 MNiSW: 20)

#### 5.2.2. Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora

##### 5.2.2.1. Ocena roli oksygenazy hemowej-1 i szlaku transkrypcyjnego Nrf2 w chorobach układu krążenia

W ramach prac prowadzonych w projekcie Fuga 4, który aktualnie realizuję w Zakładzie Biotechnologii Medycznej w zespole prof. J. Dulaka na Uniwersytecie Jagiellońskim, badam mechanizmy leżące u podstaw powstawania i progresji tętniaków aorty brzusznej. Badania te skupiają się na roli enzymu antyoksydacyjnego, oksygenazy hemowej-1 i szlaku transkrypcyjnego Nrf2 w patogenezie TAB. Wyniki tych prac zostały przedstawione na 6 konferencjach o zasięgu międzynarodowym i wyróżnione nagrodą dla młodych naukowców na

konferencji w Wiedniu (2018 r.). W ramach prac nad tym projektem zostałam również zaproszona do wygłoszenia wykładu na symposium dotyczącym metod naprawy aorty (Vienna Interdisciplinary Symposium on Aortic Repair VISAR) zorganizowanej w 2017 r. Ponadto w podjętej tematyce jestem głównym autorem i współautorem dwóch prac przeglądowych, w których omówione zostały wyniki własne jak i najnowsze doniesienia literaturowe dotyczące powstawania TAB oraz roli Nrf2 w patogenezie chorób układu krążenia.

#### Publikacje przeglądowe:

1. Kloska D, Kopacz A, **Piechota-Polanczyk A**, Nowak WN, Dulak J, Jozkowicz A, Grochot-Przeczek A. Nrf2 in aging - Focus on the cardiovascular system. *Vascul Pharmacol.* 2018 Aug 28. pii: S1537-1891(18)30114-9. doi: 10.1016/j.vph.2018.08.009. [Epub ahead of print] Review. (IF: 3,607 MNiSW: 30)
2. **Piechota-Polanczyk A**, Jozkowicz A, Nowak W, Eilenberg W, Neumayer C, Malinski T, Huk I, Brostjan C. The Abdominal Aortic Aneurysm and Intraluminal Thrombus: Current Concepts of Development and Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2015 May 26;2:19. doi: 10.3389/fcvm.2015.00019. eCollection 2015. Review. (IF: 0 MNiSW: 0)

#### Doniesienia konferencyjne:

1. **Piechota-Polanczyk A**, Werner E, Kopacz A, Kloska D, Hajduk K, Dulak J, Jozkowicz A: Inhibition of Nrf2 transcriptional activity favors abdominal aortic aneurysm formation in mice. Frontiers in Cardiovascular Biology 20-22 April 2018- wystąpienie ustne awarded with Young Investigator Award
2. **Piechota-Polanczyk A**, Kopacz A, Kloska D, Grochot-Przeczek A, Huk I, Jozkowicz A: Involvement of Nrf2 transcriptional activity in the induction of HO1 in abdominal aortic aneurysm wall of simvastatin treated patients. Berlin 05-06 July 2018, J Clin Exp Cardiol 2018, Volume 9 DOI: 10.4172/2155-9880-C6-104- wystąpienie ustne
3. **Piechota-Polanczyk A**, Werner E, Hajduk K, Kopacz A, Kloska D, Grochot-Przeczek A, Huk I, Jozkowicz A: Lack of transcriptional activity of Nrf2 affects TGFb1 expression and alters collagen I and III localization within mice aortic aneurysm. Londyn 24-25 May 2018 J Vasc Endovasc Therapy 2018, Volume 3 DOI: 10.21767/2573-4482-C1-002- wystąpienie ustne

4. **Piechota-Polanczyk A:** Simvastatin – friend or foe in abdominal aortic aneurysm. Vienna Interdisciplinary Symposium on Aortic Repair (VISAR), Wiedeń 20-21 April 2017- wystąpienie ustne na zaproszenie
5. **Piechota-Polanczyk A,** Argeny S, Huk I, Domenig CM, Neumayer C, Klinger M, Dulak J, Jozkowicz A. The influence of simvastatin on HO-1 and Nrf2 in abdominal aortic aneurysm patients. Genewa 29.05-1.06 2017- wystąpienie plakatowe
6. **Piechota-Polanczyk A,** Dulak J, Jozkowicz A: Heme Oxygenase-1 Deficiency Reduces Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Appearance in Non-Hypercholesterolemic Mice. Praga 2016, Journal of Vascular Research 54, 28-29- wystąpienie plakatowe

#### 5.2.2.2. Białko NGAL jako nowy marker chorób układu krążenia

Kontynuując współpracę z zespołem prof. I. Huka z Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu uczestniczę w badaniach mających na celu wytypowanie nowych markerów chorób układu krążenia. W ramach tych prac skupiamy się na białku NGAL (ang. Neutrophil gelatinase associated lipocalin) należącym do rodziny małych zewnątrzkomórkowych białek krążących we krwi, których stężenie zmienia się w przebiegu chorób naczyń krwionośnych związanych z zapaleniem takich jak cukrzyca typu II czy miażdżyca tętnicy szyjnej przebiegająca bezobjawowo.

W badaniach tych wykazaliśmy, że NGAL obecny jest w makrofagach, komórkach śródbłonna oraz mięśniówki gładkiej naczynia objętego miażdżycą. W kontekście tych obserwacji wykazaliśmy, że jego obecność zwiększa uwalnianie czynników prozapalnych takich jak IL-6, IL-8 oraz MCP-1. Dodatkowo zaobserwowaliśmy wyższe stężenia NGAL w osoczu i złogach miażdżycowych w tętnicy szyjnej u pacjentów z cukrzycą typu II w porównaniu do kontroli. Co ciekawe, poziom NGAL zmniejszył się u tych pacjentów po zastosowaniu terapii metforminą. Wyniki tych prac zostały opublikowane w dwóch pracach oryginalnych, których jestem współautorem.

Publikacje oryginalne:

1. Eilenberg W, Stojkovic S, **Piechota-Polanczyk A,** Kaun C, Rauscher S, Gröger M, Klinger M, Wojta J, Neumayer C, Huk I, Demyanets S. Neutrophil Gelatinase-Associated

Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State In Vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 May;51(5):623-31. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.009. Epub 2016 Mar 2. (IF: 4,061 MNiSW: 35)

2. Eilenberg W, Stojkovic S, **Piechota-Polanczyk A**, Kaider A, Kozakowski N, Weninger WJ, Nanobachvili J, Wojta J, Huk I, Demyanets S, Neumayer C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is elevated in type 2 diabetics with carotid artery stenosis and reduced under metformin treatment. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Aug 8;16(1):98. doi: 10.1186/s12933-017-0579-6. (IF: 5,232 MNiSW: 35)

#### 5.2.2.3. Analiza przestrzennej konfiguracji zmian patologicznych w naczyniach krwionośnych

W szeregu kolejnych badań wykonanych we współpracy z zespołem dr. A. Polańczyka z Politechniki Łódzkiej skupiałam się nad wykorzystaniem technik numerycznych w analizie wpływu przestrzennej konfiguracji naczynia krwionośnego, zarówno zdrowego jak i zmienionego chorobowo, na hemodynamikę krwi.

W ramach tych badań jestem współautorem trzech publikacji oryginalnych i 11 doniesień konferencyjnych. Co więcej, w ramach tego tematu powstało nowatorskie urządzenie do rekonstrukcji przepływu krwi przez rzeczywiste naczynia krwionośne. Jako współtwórca urządzenia jestem posiadaczem 5 zgłoszeń patentowych krajowych i jednego zgłoszenia patentowego europejskiego.

Publikacje oryginalne:

1. Polanczyk A, **Piechota-Polanczyk A**, Stefańczyk L. A new approach for the pre-clinical optimization of a spatial configuration of bifurcated endovascular prosthesis placed in abdominal aortic aneurysms. *PLoS One.* 2017 Aug 9;12(8):e0182717. doi: 10.1371/journal.pone.0182717. eCollection 2017. (IF: 2,766 MNiSW: 35)
2. Polanczyk A, **Piechota-Polanczyk A**, Domenig D, Nanobachvili J, Huk I, i wsp. Computational Fluid Dynamic Accuracy in Mimicking Changes in Blood Hemodynamics in Patients with Acute Type IIIb Aortic Dissection Treated with TEVAR. *Applied Sciences* 8 (8), 1309 (IF: 1,689 MNiSW: 25)



3. Polanczyk A, Podgorski M, Polanczyk M, **Piechota-Polanczyk A**, i wsp. A novel patient-specific Human Cardiovascular System Phantom (HCSP) for reconstructions of pulsatile blood hemodynamic inside abdominal aortic aneurysm. *IEEE Access* (IF: 3,557 MNiSW: 25)

Doniesienia konferencyjne:

1. Polanczyk A, Polanczyk M, Podgorski M, Krempski-Smejda M, **Piechota-Polanczyk A**. A Non-Invasive Acquisition of Aortic Wall Parameters Using Fluid Structure Interaction (FSI) Model and In Vivo Measurements. *Journal of Vascular Research* 54, 49-49, Genewa 2017- wystąpienie plakatowe
2. Polanczyk A, Polanczyk M, Podgorski M, **Piechota-Polanczyk A**: A Novel Vision-Based System for Analysis of Abdominal Aortic Aneurysm. *AMCSE 2017: International Conference Applied Mathematics, Computational Science and Systems Engineering*. Portugalia 2017- wystąpienie ustne
3. Polanczyk A, **Piechota-Polanczyk A**, Neumayer C, Huk I: Patient-based computer reconstructions of pulsative blood flow inside human and artificial vessels. *Cardiovascular Research* 114 (suppl\_1), S107-S108, 20.04-22.04.2018, Wiedeń, Austria- wystąpienie plakatowe
4. Polanczyk A, **Piechota-Polanczyk A**, Neumayer C, Huk I: Clinical relevance of a self-made algorithm for CFD reconstruction of blood hemodynamic in patients with acute type IIIb aortic dissection treated with TEVAR procedure. *IUTAM Symposium on Recent Advances in Moving Boundary Problems in Mechanics*, February 12.02– 15.02.2018, Christchurch, New Zealand - wystąpienie ustne
5. Polanczyk A, **Piechota-Polanczyk A**, Funovics M, Domenig Ch, Nanobashvili J, Neumayer C, Huk I: Computational fluid dynamic approach to mimic changes of blood hemodynamic in patients with acute type IIIb aortic dissection treated with TEVAR. *3rd Edition of World Congress and Exhibition on Vascular Surgery*, 24.05-25.05.2018, Londyn, Anglia - wystąpienie ustne
6. Polanczyk A., **Piechota-Polanczyk A.**, Funovics M., Domenig Ch., Nanobashvili J., Neumayer Ch., Huk I. Estimation of hemodynamics in human and artificial vessels with artificial circulatory model. *3rd Edition of World Congress and Exhibition on Vascular Surgery*, 24.05-25.05.2018, Londyn, Anglia - wystąpienie ustne

7. Polanczyk A, **Piechota-Polanczyk A**, Funovics M, Domenig C, Nanobashvili J, Neumayer C, Huk I: A novel methodology for the description acute type IIIb aortic dissection treated in patients' treated with TEVAR – numerical reconstruction of blood hemodynamic. 3rd International Conference on Cardiovascular Medicine and Cardiac Surgery 05.07-06.07.2018 Berlin, Niemcy - wystąpienie ustne
8. Polanczyk A, **Piechota-Polanczyk A**, Funovics M, Domenig C, Nanobashvili J, Neumayer C, Huk I: A new approach for blood hemodynamic reconstruction in human vessels with a new artificial circulatory model. 3rd International Conference on Cardiovascular Medicine and Cardiac Surgery 05.07-06.07.2018 Berlin, Niemcy- wystąpienie ustne

#### 5.2.2.4. Wpływ wybranych związków organicznych na wytwarzanie wolnych rodników, aktywność enzymów antyoksydacyjnych i reakcję zapalną w nieswoistych zapaleniach jelit.

W innym cyklu moich badań skupiłam się nad oceną roli wybranych związków organicznych na wytwarzanie wolnych rodników, aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz reakcję zapalną w nieswoistych zapaleniach jelit. Prace te prowadziłam w zespole prof. J. Fichny z Zakładu Biochemii, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Współpraca ta zaowocowała 7 publikacjami oryginalnymi, 2 artykułami przeglądowymi oraz 8 doniesieniami konferencyjnymi. W pracach oryginalnych, w których jestem pierwszym autorem pokazałam po raz pierwszy, że:

- 1) Zewnątrzkomórkowa Cyklofilina A (CyPA) może być niezależnym markerem chorób zapalnych jelita grubego, zwłaszcza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Podwyższone poziomy CyPA korelowały ze zwiększonym poziomem MMP-9 oraz TNF- $\alpha$  w osoczu, ale nie w biopatach. Ponadto, u pacjentów tych zaobserwowałam zwiększony poziom kompleksu MMP-9/TIMP-1 który, jak wykazali inni autorzy, może być regulowane przez CyPA.
- 2) Terapia kwasem liponowym podawanym przez 21 dni myszom, u których wywołano wrzodziejące zapalenie jelita grubego, istotnie wpływa na ekspresję enzymów antyoksydacyjnych (HO-1 oraz eNOS) regulowanych przez caveolinę 1, ale nie zmienia poziomu prozapalnych cytokin. Co więcej, efekt ten zależy od dawki kwasu liponowego.

Ponadto, 2 prace przeglądowe, w których jestem pierwszym autorem, podsumowują najnowsze doniesienia na temat roli wolnych rolników w patogenezie chorób jelita grubego oraz udziału szlaków komórkowych aktywowanych przez limfocyty typu T w celiakii.

Publikacje oryginalne:

1. **Piechota-Polanczyk A**, Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Jonakowski M, Pilarczyk A, Stec-Michalska K, Wiśniewska-Jarosińska M, Fichna J. Serum Cyclophilin A Correlates with Increased Tissue MMP-9 in Patients with Ulcerative Colitis, but Not with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2017 Jun;62(6):1511-1517. doi: 10.1007/s10620-017-4568-0. Epub 2017 Apr 8. (IF: 2,819 MNiSW: 25)
2. **Piechota-Polanczyk A**, Zielińska M, Piekielny D, Fichna J. The influence of lipoic acid on caveolin-1-regulated antioxidative enzymes in the mouse model of acute ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother.* 2016 Dec;84:470-475. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.066. Epub 2016 Sep 28. (IF: 2,759 MNiSW: 25)
3. Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Cygankiewicz AI, Jacenik D, Krajewska WM, Stec-Michalska K, **Piechota-Polańczyk A**, Wiśniewska-Jarosińska M, Fichna J. G protein-coupled receptor 55 (GPR55) expresses differently in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Jun - Jul;52(6-7):711-715. doi: 10.1080/00365521.2017.1298834. Epub 2017 Mar 8. (IF: 2,629 MNiSW: 20)
4. Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Cygankiewicz AI, Jacenik D, **Piechota-Polańczyk A**, Stec-Michalska K, Krajewska WM, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. G Protein-Coupled Receptor 30 (GPR30) Expression Pattern in Inflammatory Bowel Disease Patients Suggests its Key Role in the Inflammatory Process. A Preliminary Study. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017 Mar;26(1):29-35. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.261.gpr. (IF: 1,964 MNiSW: 20)
5. Salaga M, Blomster LV, **Piechota-Polańczyk A**, Zielińska M, Jacenik D, Cygankiewicz AI, Krajewska WM, Mikkelsen JD, Fichna J. Encenicline, an  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, Reduces Immune Cell Infiltration in the Colon and Improves Experimental Colitis in Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016 Jan;356(1):157-69. doi: 10.1124/jpet.115.228205. Epub 2015 Oct 13. (IF: 3,867 MNiSW: 35)
6. Zatorski H, Sałaga M, Zielińska M, **Piechota-Polańczyk A**, Owczarek K, Kordek R, Lewandowska U, Chen C, Fichna J. Experimental colitis in mice is attenuated by topical administration of chlorogenic acid. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2015

*Jun*;388(6):643-51. doi: 10.1007/s00210-015-1110-9. Epub 2015 Mar 7. (IF: 2,376 MNiSW: 25)

7. Sałaga M, Lewandowska U, Sosnowska D, Zakrzewski PK, Cygankiewicz AI, **Piechota-Polańczyk A**, Sobczak M, Mosinska P, Chen C, Krajewska WM, Fichna J. Polyphenol extract from evening primrose pomace alleviates experimental colitis after intracolonic and oral administration in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014 Nov;387(11):1069-78. doi: 10.1007/s00210-014-1025-x (IF: 2,471 MNiSW: 25)

#### Artykuły przeglądowe:

1. **Piechota-Polanczyk A**, Fichna J. The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014 Jul;387(7):605-20. doi: 10.1007/s00210-014-0985-1. (IF: 2,471 MNiSW: 25)
2. **Piechota-Polańczyk A**, Sałaga M, Huk I. T cell-activated signaling pathways and locally produced cytokines as potential targets in celiac disease. *Curr Drug Targets*. 2015;16(3):226-32. (IF: 3,029 MNiSW: 30)

#### Doniesienia konferencyjne:

1. Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Cygankiewicz A, Jacenik D, Krajewska W, Stec-Michalska K, **Piechota-Polanczyk A**, Fichna J, Wisniewska-Jarosinska M: Differences in expression of G protein-coupled receptor 55 (GPR55) in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohns & Colitis* 10, S133-S134, 2016 - wystąpienie plakatowe
2. Włodarczyk M, Sobolewska A, Cichalewska A, Timmermans JP, Stec-Michalska K, Mycko M, Fichna J, Wisniewska-Jarosinska M, **Piechota-Polanczyk A**: CD99 and cyclophilin A correlate differently in patients with inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohns & Colitis* 9, S100-S101, 2015- wystąpienie plakatowe
3. **Piechota-Polańczyk A**, Jonakowski M, Pilarczyk A, Włodarczyk M, Sobolewska A, Wiśniewska-Jarosińska M, Fichna J: Serum LI-23 differently correlates with colonic mmp-9/timp-1 and mmp-9/timp-2 in crohn's Disease, but not ulcerative colitis patients. United European Gastroenterology Week (UEG) 18-22.10.2014, Wiedeń, Austria – wystąpienie plakatowe
4. Włodarczyk M, Sobolewska A, Cygankiewicz AI, Zakrzewski PK, Krajewska WM, Stec-Michalska K, **Piechota-Polańczyk A**, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M: „G protein-

coupled receptor 55 is up-regulated in patients with inflammatory bowel diseases” United European gastroenterology Week (UEG) 18-22.10.2014, Wiedeń, Austria – wystąpienie plakatowe

5. Zatorski H, Sałaga M, Sobczak M, **Piechota-Polańczyk A**, Storr M, Fichna J: Activation of CB2 receptors Has gastroprotective effect on experimentally induced gastrin ulcers in mice. 21<sup>st</sup> International students congress (ISCOMS) 03-06.2014, Berlin, Niemcy – wystąpienie plakatowe
6. Sobolewska A, Włodarczyk M, **Piechota-Polanczyk A**, Wisniewska-Jarosinska M, Fichna J. „G protein-coupled receptor 30 expression In inflammatory bowel disease patients” 9th congress of the European Crohn’s and Colitis Organization (ECCO) 20-22.02. 2014, Kopenhaga, Dania – wystąpienie plakatowe
7. **Piechota-Polańczyk A**, Włodarczyk M, Sobolewska A, Cichalewska M, Timmermans JP, Jarosińska M, Mycko M, Fichna J: Extra- and intracellular cyclophilin A is over-expressed in serum and colon biopsies of patients with inflammatory bowel diseases. 25-27.09.2014, Wrocław- wystąpienie plakatowe
8. Sałaga M, Zatorski H, Sobczak M, **Piechota-Polańczyk A**, Storr M, Fichna J: Selektywne pobudzenie receptorów CB2 działa gastroprotekcynie w mysich modelach wrzodów żołądka. 25-27.09.2014, Wrocław- nagrodzone wystąpienie plakatowe

#### 5.2.2.5. Ocena pro- i przeciwzapalnych parametrów u pacjentów z zaburzeniami immunologicznymi.

W innej grupie badań brałam udział w pracach nad oceną parametrów pro- i przeciwzapalnych u pacjentów z zaburzeniami immunologicznymi takimi jak alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa, czy uczulenia na pyłki brzozy. Prace te realizowałam w zespole prof. M. Kowalskiego w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w ramach międzynarodowego projektu badawczego Healthy Aging Research Centre (HARC) finansowanego ze środków 7PR Unii Europejskiej. W ramach tych prac jestem współautorem dwóch artykułów oryginalnych oraz pierwszym autorem i współautorem 10 doniesień konferencyjnych.

## Artykułu oryginalne:

1. Głobińska A, Pawełczyk M, **Piechota-Polańczyk A**, Olszewska-Ziąber A, Moskwa S, Mikołajczyk A, Jabłońska A, Zakrzewski PK, Brauncajs M, Jarzębska M, Taka S, Papadopoulos NG, Kowalski ML. Impaired virus replication and decreased innate immune responses to viral infections in nasal epithelial cells from patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol.* 2017 Jan;187(1):100-112. doi: 10.1111/cei.12869. Epub 2016 Nov 14. (IF: 3,542 MNiSW: 25)
2. Wardzyńska A, Makowska JS, Pawełczyk M, **Piechota-Polańczyk A**, Kurowski M, Kowalski ML. Periostin in Exhaled Breath Condensate and in Serum of Asthmatic Patients: Relationship to Upper and Lower Airway Disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Mar;9(2):126-132. doi: 10.4168/aaair.2017.9.2.126. (IF: 3,809 MNiSW: 25)

## Doniesienia konferencyjne:

1. Moskwa S, Piotrowski W, Marczak J, Lewandowska-Polak A, Jarzebska M, Brauncajs M, Globinska A, **Piechota-Polanczyk A**, Gorski P, Kowalski ML. Parainfluenza type 3 (PIV-3) infection of primary bronchial epithelial cells grown in vitro as an experimental model of bronchial asthma exacerbations. *Alergia Astma Immunologia* 20 (4), 264-268, 2015 - wystąpienie plakatowe
2. Kowalski ML, Makowska JS, Pawełczyk M, Wardzyńska A, **Piechota-Polanczyk A**, Niedeńska T: Circulating mirnas signatures in patients with various asthma phenotypes. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 70, 223, 2015- wystąpienie plakatowe
3. Moskwa S, Piotrowski W, Marczak J, Pawełczyk M, Lewandowska-Polak A, Jarzebska M, Brauncajs M, Globinska A, **Piechota-Polanczyk A**, Mikołajczyk A, Gorski P, Papadopoulos NG, Edwards MR, Johnston SL, Kowalski ML: Expression of interferon  $\lambda 1$  and interferon regulatory factor 7 (irf7) in response to parainfluenza virus 3 (piv-3) infection in primary bronchial epithelial cells (becs) from asthma patients. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 70, 23-24, 2015- wystąpienie plakatowe
4. Brzezińska-Pawłowska O, Lupinek C, **Piechota-Polańczyk A**, Kurowski M, Jabłońska A, Stolz F, Kopp S, Neubauer A, Kiss R, Valenta R, Kowalski ML: Skin response to recombinant birch pollen allergen (bet v1a) in allergic patients during and out of the birch

- pollen season. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 70, 173, 2015 - wystąpienie plakatowe
5. **Piechota-Polanczyk A**, Lupinek C, Brzezinska-Pawlowska O, Kurowski M, Jablonska A, Stolz F, Kopp S, Neubauer A, Kiss R, Valenta R, Kowalski ML: Sensitivity of basophils to recombinant birch pollen allergen (Bet v 1a) during and out of pollen season in allergic patients. *Allergy* 70, 188-188, 2015- wystąpienie plakatowe
  6. Wardzyńska A, Makowska JS, **Piechota-Polańczyk A**, Jabłońska A, Jarzębska M, Kowalski ML: Periostin in exhaled breath condensate of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 70, 275-276, 2015- wystąpienie plakatowe
  7. Globinska A, Olszewska-Ziaber A, Pawelczyk M, **Piechota-Polanczyk A**, Mikołajczyk A, Jablonska A, Moskwa S, Jarzebska M, Taka S, Papadopoulos NG, Kowalski ML: Decreased proliferation of parainfluenza type 3 virus (piv3) in primary nasal epithelial cells of patients with allergic rhinitis is associated with an impaired immune response. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 70, 431, 2015- wystąpienie plakatowe
  8. Globinska A, Olszewska-Ziaber A, Pawelczyk M, **Piechota-Polanczyk A**, Mikołajczyk A, Jablonska A, Moskwa S, Jarzebska M, Taka S, Papadopoulos NG, Kowalski ML: Decreased proliferation of parainfluenza type 3 virus (PIV3) in primary nasal epithelial cells of patients with allergic rhinitis is associated with an impaired immune response. *Allergy* 70, 447-447, 2015- wystąpienie plakatowe
  9. Kowalski ML, Olszewska-Ziaber A, Pawelczyk M, **Piechota-Polanczyk A**, Moskwa S, Jarzebska M, Jablonska A, Globinska A: Rhinovirus-Induced Immune Response in Nasal Epithelial Cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135 (2), AB149, 2015- wystąpienie plakatowe
  10. **Piechota-Polańczyk A**, Brzezińska-Pawłowska O, Kurowski M, Mikołajczyk A, Valenta R, Kowalski M: Porównanie ekspresji cząsteczki CD63 i CD203c na bazofilach osób uczulonych na brzozę pod wpływem swoistego alergenu (Bet v1)- odniesienie do odczynu skórniego na alergen. 17-19.09.2014, Kazimierz Dolny - wystąpienie plakatowe

## WYRÓŻNIENIA I NAGRODY:

### Międzynarodowe:

- Young Investigators Award, za pracę pt. „Inhibition of Nrf2 transcriptional activity favors abdominal aortic aneurysm formation in mice”. **Piechota-Polaczyk A**, Werner E, Kopacz A, Kloska D, Hajduk K, Dulak J, Jozkowicz A. *Frontiers in Cardiovascular Biology* 20-22 April 2018
- Wygłoszenie wykładu pt. „The good and bad molecules that orchestrate aortic wall remodelling” na specjalne zaproszenie Wiedeńskiego Towarzystwa Chirurgów, 28.10.2014 Wiedeń, Austria.
- Wygłoszenie wykładu pt. „Gelatinases in the aortic aneurysm wall and thrombus under simvastatin” na specjalne zaproszenie Wiedeńskiego Towarzystwa Chirurgów, 16.10.2013 Wiedeń, Austria.

### Krajowe:

- Wyróżnienie zespołowe Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego za pracę „Selektywne pobudzenie receptorów CB2 działa gastro protekcyjnie w mysich modelach wrzodów żołądka” prezentowaną na kongresie Polskiego Towarzystwa Gastroenterologów, 25-27.09.2014, Wrocław.

### Lokalne wyróżnienia:

- 20.10.2011 - stopień dr n. med. (dyplom z wyróżnieniem)
- 2013 rok Nagroda Rektora UM w Łodzi I<sup>o</sup> za osiągnięcia naukowe
- 2013 rok Nagroda Rektora UM w Łodzi III<sup>o</sup> za osiągnięcia naukowe
- 2012 rok Nagroda Rektora UM w Łodzi I<sup>o</sup> za osiągnięcia naukowe
- 2011 rok Nagroda Rektora UM w Łodzi III<sup>o</sup> za osiągnięcia naukowe
- 2010 rok Nagroda Rektora UM w Łodzi II<sup>o</sup> za osiągnięcia naukowe

## STYPENDIA NAUKOWE:

- Stypendium za osiągnięcia naukowe w 2010/2011
- Stypendium za osiągnięcia naukowe w 2009/2010



- Stypendium celowe w ramach projektu „Stypendia wspierające innowacyjne badania naukowe doktorantów” współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego i Budżetu Państwa 2009 – kierownik projektu

#### **DZIAŁALNOŚĆ RECENZENCKA:**

- Pharmacological Reports
- Rheumathology
- Biochemia Medica
- Astma Alergia Immunologia
- Frontiers in cardiovascular Medicine

Członek Editorial Board w czasopismach:

- Central European Journal of Biology
- Frontiers of Medical Science

#### **OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE**

Poza opisanymi powyżej wynikami prac badawczych prowadziłam i nadal prowadzę działalność dydaktyczną. Podczas studiów doktoranckich prowadziłam zajęcia z przedmiotu „Fizjologia człowieka” dla studentów wydziałów lekarskiego, stomatologii oraz ratownictwa medycznego. Dodatkowo w latach 2009/2010 pracując w Wyższej Szkole Kosmetologii i Nauk o Zdrowiu w Łodzi prowadziłam przedmiot „Biologia z genetyką”. Obecnie byłam promotorem jednej pracy magisterskiej oraz dwóch prac dyplomowych. Prowadziłam także wykłady z przedmiotu Biochemia Medyczna dla studentów kierunku Biotechnologia Uniwersytetu Jagiellońskiego.

#### **STAŻE ZAGRANICZNE:**

##### **1. Kraj: Austria**

Instytucja przyjmująca: Zakład Chirurgii Naczyniowej Uniwersytet Medyczny w Wiedniu

**Tytuł: Analiza nowych potencjalnych markerów tętniaka aorty brzusznej.**

**Czas trwania: 07.2011- 09.2011**

Rodzaj pobytu badawczego: staż wakacyjny w ramach studiów doktoranckich

Powstałe publikacje: **Piechota-Polanczyk A** et al. Decreased tissue levels of cyclophilin A, a cyclosporine A target and phospho-ERK1/2 in simvastatin patients with abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 Jun;45(6):682-8.

2. Kraj: **Austria**

Instytucja przyjmująca: Zakład Chirurgii Naczyniowej Uniwersytet Medyczny w Wiedniu

**Tytuł: Analiza wpływu simwastatyny na parametry antyoksydacyjne oraz szlak komórkowy NF-κB u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej**

**Czas trwania:07.2010- 09.2010**

Powstałe publikacje: **Piechota-Polanczyk A** et al. Simvastatin decreases free radicals formation in the human abdominal aortic aneurysm wall via NF-κB Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012 Aug;44(2):133-7

### 5.3. Aplikacyjny charakter prowadzonych badań

Podjęta przeze mnie tematyka badań po uzyskaniu stopnia doktora n. med. koncentrowała się głównie na pracach o charakterze aplikacyjnym w dziedzinie biologii medycznej i biotechnologii. Poza opisanymi wyżej publikacjami jestem kierownikiem jednego grantu badawczego finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki oraz byłam wykonawcą w dwóch projektach finansowanym ze środków 7 PR UE oraz MNiSW.

**Projekty naukowe:**

1. Projekt NCN „Oksygenaza hemowa-1 w rozwoju i progresji tętniaka aorty brzusznej (ang. Heme oxygenase in development and progression of abdominal aortic aneurysm)” 2015/16/S/NZ4/00040; 01.11.2015- teraz – **kierownik projektu**
2. Projekt 7PR UE “Centrum Badań nad zdrowym starzeniem (Healthy Aging Research Centre)” Nr: 316300, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 01.07.2013-30.04.2016 - **wykonawca**
3. Projekt MNiSW Juventus Plus "Nowe syntetyczne analogi receptorów nocycetywnych NOP w leczeniu chorób przewodu pokarmowego (ang. Novel synthetic analogs of

nociception receptors (NOP)” in the treatment of gastrointestinal disorders)”  
0119/IP1/2011/71; 04.01.2012-31.03.2014 - **wykonawca**

Ponadto we współpracy z zespołem dr. A. Polańczyka zaprojektowano i zbudowano urządzenie składające się z elementów objętych ochroną własności intelektualnej zarówno w kraju jak i zagranicą.

#### ZGŁOSZENIA PATENTOWE KRAJOWE:

1. Zgłoszenie patentowe krajowe (**P.425254**) „*Analizator sekwencyjnych odkształceń ścian naczyń krwionośnych*”. Autorzy: Polańczyk A.: 25%; Polańczyk M.: 25%, **Piechota-Polańczyk A.:** 25%, Podgórski M.: 25%
2. Zgłoszenie patentowe krajowe (**P.425255**) „*Stabilizator ciśnienia do utrzymywania ciśnienia o zadanej wartości wokół naczyń krwionośnych podczas ich badania w warunkach ex-vivo*”. Autorzy: Polańczyk A.: 25%; Polańczyk M.: 25%, **Piechota-Polańczyk A.:** 25%, Podgórski M.: 25%
3. Zgłoszenie patentowe krajowe (**P.425881**) „*Stabilizator do mocowania dwóch naczyń krwionośnych poddawanych jednocześnie badaniu ex-vivo*”. Autorzy: Polańczyk A.: 25%; Polańczyk M.: 25%, **Piechota-Polańczyk A.:** 25%, Podgórski M.: 25%
4. Zgłoszenie patentowe krajowe (**P.426220**) „*Pulsator hemodynamiczny do rekonstrukcji pulsacyjnego przepływu krwi w naturalnych i sztucznych naczyniach krwionośnych w warunkach ex-vivo*”. Autorzy: Polańczyk A.: 25%; Polańczyk M.: 25%, **Piechota-Polańczyk A.:** 25%, Podgórski M.: 25%
5. Zgłoszenie patentowe krajowe (**P.426873**) „*Reaktor do badania ex-vivo naczyń krwionośnych w warunkach symulujących warunki wokół naczyń krwionośnych w organizmie ludzkim*”. Autorzy: Polańczyk A.: 25%; Polańczyk M.: 25%, **Piechota-Polańczyk A.:** 25%, Podgórski M.: 25%

#### ZGŁOSZENIA PATENTOWE EUROPEJSKIE:

1. Zgłoszenie patentowe europejskie (**EP18020261.6**) „*Analyzer of sequential deformation of blood vessel's wall*”. Autorzy: Polańczyk A.: 25%; Polańczyk M.: 25%, **Piechota-Polańczyk A.:** 25%, Podgórski M.: 25%

## 6. Podsumowanie dorobku naukowego

### 6.1. Zestawienie dorobku naukowego:

| Lp. | Rodzaj prac  | Po doktoracie | Przed doktoratem | Suma      |
|-----|--|---------------|------------------|-----------|
| 1   | Artykuły z listy JCR   | <b>24</b>     | <b>12</b>        | <b>36</b> |
| 2   | Artykuły na liście MNiSW lista B                             |               | 4                | <b>4</b>  |
| 3   | Artykuły spoza listy MNiSW                                   | 1             |                  | <b>1</b>  |
| 4   | Zgłoszenia patentowe polskie                                 | 5             |                  | <b>5</b>  |
| 5   | Zgłoszenia patentowe europejskie                             | 1             |                  | <b>1</b>  |
| 6   | Wystąpienia ustne na konferencjach krajowych i zagranicznych | 10            |                  | <b>10</b> |
| 7   | Komunikaty na konferencjach krajowych i zagranicznych        | 22            | 2                | <b>24</b> |
| 8   | Staże zagraniczne  | 1             | 1                | <b>2</b>  |
| 9   | <b>Łącznie</b>   |               |                  | <b>81</b> |

### 1.2. Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem publikowania:

| Lp. | Rodzaj prac  | Sumaryczny IF | Sumaryczne pkt. MNiSW |
|-----|--|---------------|-----------------------|
| 1   | Przed uzyskaniem stopnia doktora – lista JCR   | 25,145        | 272                   |
| 2   | Przed uzyskaniem stopnia doktora – lista MNiSW                                       |               | 20                    |
|     | <b>Po uzyskaniu stopnia doktora</b>  |               |                       |
| 3   | Uwzględnione w cyklu publikacji wchodzące w skład osiągnięcia naukowego              | 18,089        | 185                   |
| 4   | Nie ujęte w cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego – lista JCR   | 52,651        | 465                   |
| 5   | Nie ujęte w cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego – lista MNiSW |               | 0                     |
| 6   | <b>Łącznie (3+4)</b>   | <b>70,74</b>  | <b>650</b>            |
| 7   | <b>Łącznie (1+2+3+4+5)</b>   | <b>95,885</b> | <b>942</b>            |

1.3. Liczba cytowań publikacji oraz indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS)  
(na dzień 18.12.2018):

| Cytowania wg baz: | Liczba cytowań | Liczba cytowani bez autocytowań | H indeks |
|-------------------|----------------|---------------------------------|----------|
| WoS               | 637            | 609                             | 13       |
| Scopus            | 714            | 686                             | 12       |

*A. Piechota-Polańczyk*