

AUTOREFERAT

OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

Dr n med. Agnieszka Mickiewicz

I Katedra i Klinika Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

1. Imię i Nazwisko: Agnieszka Mickiewicz

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

- Dyplom specjalisty kardiologa, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, 2017 r.
- Stopień doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Gdańsku, na podstawie rozprawy pt. „Ocena przydatności kryteriów klinicznych hipercholesterolemii rodzinnej w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów LDLR i APOB”, Promotor Prof. Andrzej Rynkiewicz, 2014 r.
- Dyplom specjalisty chorób wewnętrznych, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, 2010 r.
- Dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku, 2002 r.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- Kierownik Pracowni Aferezy Lipoprotein, I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2020 r.-aktualnie
- Adiunkt, I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2016 r.-aktualnie
- Asystent, I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2014–2016 r.
- Specjalista/Kierownik zadań badawczych, Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, finansowane w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2009-2013, I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010-2014 r.

Przerwy w pracy związane z urlopem macierzyńskim i rodzicielskim:

2017- 2018 r., 2010 r, 2007 r.

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. 2017 r. poz. 1789):

„Wpływ terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną”

Łączna wartość prac objętych cyklem:

Impact Factor wynosi **14,282**

punktacja **MNiSW**: **350**

Oświadczenia współautorów przedstawiam w załączeniu.

Osiągnięcie stanowi jednotematyczny cykl czterech artykułów opublikowanych w latach 2019-2020, dotyczących wpływu terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe w hipercholesterolemii rodzinnej (*familial hypercholesterolemia, FH*).

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1. **Mickiewicz Agnieszka**, Futema Marta, Ćwiklińska Agnieszka, Kuchta Agnieszka, Jankowski Maciej, Kaszubowski Mariusz, Chmara Magdalena, Wasąg Bartosz, Fijałkowski Marcin, Jaguszewski Miłosz, Humphries E. Steve, Gruchała Marcin. Higher responsiveness to rosuvastatin in polygenic versus monogenic hypercholesterolemia: a propensity score analysis. *Life (Basel)* 2020: vol. 10, nr 5, art ID 73, s. 1-14.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: utworzeniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu badania (rekrutacji grupy badanej i prowadzeniu farmakoterapii), pozyskaniu funduszy na analizę molekularną genów *LDLR/APOB* (autor studium wykonalności do projektu POIG.01.01.02-22-079/09), opracowaniu danych klinicznych i laboratoryjnych do analizy statystycznej; opracowaniu i interpretacji wyników zamieszczonych w manuskrypcie i tabelach 1-3, oraz przygotowaniu tekstu manuskryptu. W pracy tej jestem pierwszym autorem oraz korespondencyjnym.

punktacja IF: 2,991

punktacja MNiSW: 70

2. **Mickiewicz Agnieszka**, Borowiec-Wolna Justyna, Bachorski Witold, Gilis-Malinowska Natasza, Gałęska Rafał, Raczak Grzegorz, Chmara Magdalena, Wasąg Bartosz, Jaguszewski Miłosz, Fijałkowski Marcin, Gruchała Marcin. Long-term lipoprotein apheresis in the treatment of severe familial hypercholesterolemia refractory to high intensity statin therapy: three year experience at a lipoprotein apheresis center. *Cardiol. J.* 2019: vol. 26, nr 6, s. 669-679.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: stworzeniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i prowadzeniu badania (rekrutacja grupy badanej i prowadzenie długoterminowej terapii aferezą lipoprotein), opracowaniu danych klinicznych i laboratoryjnych do analizy statystycznej, interpretacji wyników zamieszczonych w manuskrypcie, tabelach 1-3, rycinach 1-2 oraz przygotowaniu tekstu manuskryptu. W pracy tej jestem pierwszym autorem oraz korespondencyjnym.

punktacja IF: 1,669

punktacja MNIŚW: 40

3. **Mickiewicz Agnieszka**, Kreft Ewelina, Kuchta Agnieszka, Wieczorek Ewa, Marłęga Joanna, Ćwiklińska Agnieszka, Paprzycka Milena, Gruchała Marcin, Fijałkowski Marcin, Jankowski Maciej. The Impact of Lipoprotein Apheresis on Oxidative Stress Biomarkers and High-Density Lipoprotein Subfractions. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2020; Art. 9709542. DOI: 10.1155/2020/9709542

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zaplanowaniu badania, rekrutacji grupy badanej, przeprowadzeniu procedur aferezy w trakcie badania, pobraniu próbek krwi, opracowaniu i interpretacji danych klinicznych, współpracy w opracowaniu wyników biochemicznych do manuskryptu (Tabela 1 i 2, supp. Tab. 1) oraz przygotowaniu tekstu manuskryptu. W pracy tej współdziałę pierwsze autorstwo.

punktacja IF: 5,076

punktacja MNIŚW: 100

4. Kanikowska Dominika, Korybalska Katarzyna, **Mickiewicz Agnieszka**, Rutkowski Rafał, Kuchta Agnieszka, Sato Maki, Kreft Ewelina, Fijałkowski Marcin, Gruchała

Marcin, Jankowski Maciej, Bręborowicz Andrzej, Witowski Janusz. Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L.) supplementation in patients undergoing lipoprotein apheresis for severe hyperlipidemia: a pilot study. *Nutrients* 2020: vol. 12, nr 4, art. ID 1137, s. 1-10.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: rekrutacji pacjentów do badania, przeprowadzeniu procesu badawczego wraz z doświadczeniami (interwencja dietetyczna i pobranie próbek krwi zgodnie z protokołem badania, prowadzenie terapii aferezą lipoprotein); przygotowaniu i opracowaniu danych klinicznych i wyników parametrów lipidowych; współpracy w analizie statystycznej wyników (Tabele 1 i 4, Fig 2, Tabela Supp. S1), redakcji końcowej wersji manuskryptu oraz rewizji (tekst do Methods 2.2 i Results 3.4, Tabela supp. S2). W pracy tej jest drugim autorem, współdzielonym.

punktacja IF: 4,546

punktacja MNiSW: 140

Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy

Wstęp

Prezentowany cykl opublikowanych prac jest kontynuacją badań zapoczątkowanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych, dotyczących diagnostyki klinicznej i molekularnej pacjentów z FH. Badania te pozwoliły na scharakteryzowanie podłoża molekularnego FH w populacji polskiej w pracy „*Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations*” opublikowanej w *Journal of Applied Genetics*. Ponadto w wyniku badań prowadzonych nad efektywnością zmodyfikowanych kryteriów klinicznych FH w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów *LDLR* i *APOB* powstała rozprawa doktorska pt.: „Ocena przydatności kryteriów klinicznych hipercholesterolemii rodzinnej w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów *LDLR* i *APOB*” oraz praca „*Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland*” opublikowana w czasopiśmie *European Atherosclerosis Society, Atherosclerosis* (IF 4.2).

Obecnie moje zainteresowania naukowe koncentrują się na badaniach dotyczących leczenia najcięższych hiperlipidemii.

Liczne badania kliniczne i epidemiologiczne oraz niedawno opublikowane stanowisko europejskich grup eksperckich (*European Society of Cardiology/ESC* oraz *European Atherosclerosis*

Society/EAS) dotyczące postępowania w dyslipidemii, jednoznacznie wskazują, że hipercholesterolemia jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego¹. U podłoża hipercholesterolemii uwarunkowanej genetycznie może leżeć zarówno defekt jednego, jak i wielu genów. Monogenowa hipercholesterolemia rodzinna, dziedziczona autosomalnie dominująco (*familial hipercholesterolemia*, FH) jest najczęściej spowodowana przez mutacje w genach kodujących białka receptora LDL (*LDLR*), rzadziej apolipoproteinę B-100 (*APOB*) lub konwertazę proproteinowej subtiliziny/kexiny 9 (*PCSK9*)^{2,3}. Jednak u 20-40% pacjentów z klinicznym rozpoznaniem FH nie udaje się potwierdzić mutacji w genie *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*, co wskazuje na wielogenowe podłoże hipercholesterolemii³. Najistotniejszym objawem FH jest wysoki poziom LDL-cholesterolu (*low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) we krwi, który w konsekwencji prowadzi do przedwczesnej miażdżycy, zarówno naczyń obwodowych, jak i wieńcowych. Intensywne leczenie hipolipemizujące należy włączyć tak wcześnie jak to możliwe, jednocześnie z modyfikacją stylu życia⁴. Lekami pierwszego wyboru w FH są intensywnie działające statyny, w szczególności najsilniejsza rosuwastatyna, w maksymalnie tolerowanych dawkach. Następną linią leczenia jest terapia skojarzona z ezetimibem. Inhibitory PCSK9 będące kolejnym etapem leczenia w FH mogą obniżać stężenie LDL-C o 50-60%, jednak dostępność w Polsce warunkują kryteria refundacji programu lekowego, dostępnego dla nielicznych chorych od 2 lat.¹ Opcją terapeutyczną dla ciężkich postaci FH, opornych na stosowane leki hipolipemizujące oraz dla chorych z podwyższonym stężeniem lipoproteiny (a) (Lp(a)) stanowi afereza lipoprotein (*lipoprotein apheresis*, LA)⁵.

Efektywność terapii hipolipemizującej jest jednym z powszechnie występujących problemów u pacjentów z ciężką hiperlipidemią. Jej wiodącą przyczyną jest wysokie wyjściowe stężenie LDL-cholesterolu (LDL-C). Część prac wskazuje na związek pomiędzy podłożem genetycznym hipercholesterolemii a odpowiedzią na zastosowane statyny⁶. Natomiast w przypadku terapii LA, poza oceną redukcji LDL-C i lipoproteiny (a) badany jest dodatkowo jej efekt plejotropowy i wpływ na cząstki HDL.

Dokładna ocena skuteczności poszczególnych terapii hipolipemizujących może stworzyć dodatkowe scenariusze leczenia zmierzające do poprawy rokowania chorych. Kierunek tych badań ma mocne uzasadnienie kliniczne i jest podejmowany przez ośrodki na świecie,

szczególnie w kontekście hipercholesterolemii wielogenowej oraz terapii LA u osób z ciężką hiperlipidemią^{7,8}.

Celem moich prac było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, jaki wpływ ma terapia hipolipemizująca na parametry lipidowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Starłam się ocenić odpowiedź na rosuwastatynę u pacjentów z FH zależnie od podłoża, monogenowego lub wielogenowego (praca 1). Oceńłam także wpływ terapii aferezą lipoprotein na parametry lipidowe, tj. LDL-C, Lp(a), ale także na parametry ilościowe i jakościowe związane z cząstkami HDL oraz markery stresu oksydacyjnego związane z lipidami (praca 2 i 3). Dodatkowo, celem moich badań było wyjaśnienie, jaki wpływ na profil lipidowy pacjentów poddawanych regularnej LA ma suplementacja siemieniem lnianym (*Linum Usitatissimum L.*).

Wyniki prac poświęconych tym zagadnieniom przedstawia jednotematyczny cykl publikacji w renomowanych czasopismach, które w poniżej omówionym szczegółowo cyklu stanowią przedłożone dzieło.

Omówienie szczegółowe

Intensywna terapia hipolipemizująca w ciężkiej hipercholesterolemii jest kluczowa w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednak u większości chorych z FH odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, a rekomendowane cele terapii są trudne do osiągnięcia¹. Temu właśnie poświęcona jest pierwsza praca w cyklu: *Higher responsiveness to rosuvastatin in polygenic versus monogenic hypercholesterolemia: a propensity score analysis. Life (Basel) 2020; vol. 10, nr 5, s. 1-14.*

Praca ta powstała w wyniku kontynuacji badań zapoczątkowanych w projekcie pt. „Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej” (nr grantu POIG 01.01.02-22-079/09), finansowanym w ramach Programu Innowacyjna Gospodarka 2009-2013 oraz dzięki wieloletniej współpracy z Doktor Martą Futema i Profesorem Steve E. Humphries z Centre for Cardiovascular Genetics, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, UK. Zespół badaczy z tego ośrodka w 2013 r. wykazał, że kumulacja polimorfizmów pojedynczych genów (ang. *Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs*), które pojedynczo nieznacznie podwyższają LDL-C, może zwiększyć jego poziom do podobnego, który obserwujemy u pacjentów z monogenową FH⁹. Futema wraz ze współpracownikami

wyselekcjonowała sześć kluczowych SNP, podwyższających znacznie poziom LDL-C we krwi i stworzyła wskaźnik Polygenic Risk Score (PRS) dla rozpoznania hipercholesterolemii wielogenowej¹⁰. Wskaźnik PRS wykorzystano w omawianej pracy u pacjentów w negatywnym wyniku analizy *LDLR/APOB* do oceny prawdopodobieństwa występowania wielogenowej hipercholesterolemii. Rozpoznanie monogenowej FH postawiono w oparciu o diagnostykę molekularną genów *LDLR* i *APOB*. Główną przesłanką do badania były wcześniejsze prace, wskazujące na różnice w odpowiedzi na zastosowane statyny, w zależności od podłoża genetycznego FH oraz nowy, dynamicznie rozwijający się kierunek badań naukowych nad hipercholesterolemią wielogenową^{6,11}.

Przedmiotem analizy w mojej pracy była **ocena odpowiedzi na rosuwastatinę w postaci procentowej redukcji LDL-cholesterolu, u pacjentów z FH zależnie od podłoża, monogenowego lub wielogenowego**. Do badania włączono 112 pacjentów z FH. Wszyscy badani otrzymali rosuwastatinę i byli obserwowani przez średnio 8 ± 2 miesięcy. Prawidłowa interpretacja wyników pracy, a w szczególności redukcji % LDL-C była możliwa dzięki analizach: regresji wieloczynnikowej, kowariancji (ANCOVA) oraz Inverse Probability Weighted Regression Adjustment (IPWRA) opartej na analizie Propensity Score. Model IPWRA uwzględnił następujące zmienne: podłoże hipercholesterolemii wielogenowe lub monogenowe, wiek, płeć, nietolerancję statyn, wyjściowe stężenia LDL-C, dawki rosuwastatyny, stosowanie ezetimibu, cukrzycę i chorobę układu sercowo-naczyniowego. Głównym źródłem „bias” w naszym badaniu obserwacyjnym było zróżnicowanie grup pod względem wyjściowego LDL-C, stosowanych dawek rosuwastatyny i zastosowania ezetimibu. Pacjenci z monogenową FH mieli istotnie wyższy wyjściowy LDL-C w porównaniu do osób z wielogenową FH, a statyna i ezetimib były dawki indywidualnie.

Najważniejszym rezultatem tej pracy było wykazanie mniejszej procentowej redukcji LDL-C po zastosowaniu rosuwastatyny u pacjentów z monogenową FH w porównaniu do osób z wielogenową FH. Zarówno model IPWRA jak i analiza kowariancji potwierdziły około 10 procentową różnicę w redukcji LDL-C pomiędzy badanymi grupami. Ponadto wyniki analizy IPWRA i regresji logistycznej wykazały większe prawdopodobieństwo osiągnięcia celów LDL-C w wielogenowej FH, w porównaniu do monogenowej. Trudno jednak odnieść główny rezultat tej pracy do danych literaturowych, ponieważ nie przeprowadzono dotychczas takiej pracy ani badania randomizowanego u pacjentów z hipercholesterolemią monogenową i

wielogenową. Dostępne dane dotyczą oceny zastosowania innych statyn u pacjentów z różnymi typami mutacji FH oraz pacjentów z pozytywnym lub ujemnym wynikiem badania w kierunku mutacji powodujących FH^{6,12}. Dane dotyczące hipercholesterolemii wielogenowej, w tym analizy dotyczące leczenia są wciąż rzadkie, ponieważ oznaczanie wskaźnika PRS nie jest rutynowo stosowane.

Bez wątplenia ciężka hipercholesterolemia wymaga leczenia hipolipemizującego niezależnie od wyniku badania genetycznego w kierunku FH. Jednak niedawno opublikowane wyniki Trinder i współpracowników wskazują, że ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w monogenowej FH jest wyższe niż w wielogenowej, co można tłumaczyć obecnością wysokiego stężenia LDL-C już od urodzenia¹³. Tak więc informacja o podłożu genetycznym FH może być pomocna w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego chorych z FH oraz ich kwalifikacji do różnych schematów postępowania. Nasze badanie obserwacyjne chorych z FH z analizą efektywności terapii hipolipemizującej metodą propensity score może dać wskazówki lekarzom prowadzącym terapię. Najważniejsza informacja dla klinicystów jest taka, że chorych z monogenową FH powinno się ściśle monitorować w ramach specjalistycznej opieki, aby ocenić odpowiedź na konwencjonalną farmakoterapię hipolipemizującą i wcześniej rozważyć dodatkowe opcje terapeutyczne.

Pacjenci z ciężką postacią FH, oporni na konwencjonalne leki mogą wymagać dodatkowych opcji leczenia, w tym także regularnej aferezy lipoprotein. Selektywna afereza lipoprotein (LA) oparta na pozaustrojowym selektywnym usuwaniu z krążenia cząstek LDL, VLDL i Lp(a) jest stosowana na świecie od lat 80-tych. Dostępne wyniki badań randomizowanych, rejestrów oraz badań prospektywnych wskazują, że regularna, długoterminowa afereza lipoprotein efektywnie obniża stężenie LDL-C i Lp(a)⁷. Temu zagadnieniu poświęciłam kolejną prezentowaną pracę: *Long-term lipoprotein apheresis in the treatment of severe familial hypercholesterolemia refractory to high intensity statin therapy: Three year experience at a lipoprotein apheresis centre. Cardiology Journal, vol. 26, nr 6, s. 669-679.*

Zgodnie ze stanowiskiem *International Society of Atherosclerosis* ciężką hipercholesterolemię możemy rozpoznać, jeśli wyjściowe stężenie LDL-C przekracza 309 mg/dl w obecności zaawansowanej choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) lub czynników ryzyka takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie, przewlekła choroba nerek, dodatni wywiad

rodzinny wczesnej CVD u krewnych I stopnia, niskie stężenie HDL-C oraz podwyższone stężenie Lp(a)¹⁴. Na szczególną uwagę zasługuje wysoki poziom Lp(a) ze względu na silne właściwości aterogenne i trombogeniczne tej cząstki oraz brak efektywnej farmakoterapii. Pacjenci z ciężką FH często nieadekwatnie odpowiadają na terapię hipolipemizującą o wysokiej intensywności, nie osiągają celów leczenia i mogą być kwalifikowani do terapii LA, szczególnie w obecności wysokiego stężenia Lp(a). Optymalnie prowadzony zabieg LA pozwala uzyskać natychmiastową redukcję LDL-C $\geq 60\%$, wymaga jednak powtarzania co 2 tygodnie. Analiza rejestru GLAR (ang. *The German Lipoprotein Apheresis Registry*) obejmującego 15 527 zabiegów LA i 1435 pacjentów wykazała średnią redukcję LDL-C o 67.5% oraz Lp(a) o 71%¹⁵. LA stosowana regularnie i długoterminowo redukuje także częstość incydentów sercowo-naczyniowych. Działania niepożądane są rzadkie (3-10%). Terapia LA jest stosowana w wielu krajach m.in. w Niemczech, Wielkiej Brytanii, Norwegii, Rosji, Włoszech, Portugalii, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie. Szczegółowe wskazania do tego zabiegu różnią się w zależności od kraju, który refunduje procedury LA.

Aktualnie dostępnych jest kilka systemów do selektywnej aferezy lipoprotein, w tym m.in. podwójna kaskadowa filtracja lipoprotein (m.in. *MONET, Membrane Filtration Optimised Novel Extracorporeal Treatment*) i bezpośrednia hemadsorpcja z krwi pełnej (*Direct Adsorption of Lipoproteins, DALI*).

Z myślą o leczeniu pacjentów z ciężką, oporną na farmakoterapię hipercholesterolemią rodzinną, zdiagnozowanych we wcześniej prowadzonych projektach naukowych (POIG 01.01.02-22-079/09, R13 020 03, POLKARD 2006-2008), w 2013 roku w ramach Oddziału Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej UCK w Gdańsku utworzyliśmy dwa stanowiska do aferezy lipoprotein. Prezentowana praca opisuje trzyletnie doświadczenie ośrodka w terapii LA metodą kaskadowej filtracji lipoprotein (MONET) i hemadsorpcji bezpośredniej (DALI) u chorych z ciężką FH.

Celem badania była ocena wpływu terapii aferezą lipoprotein na parametry lipidowe, w szczególności stężenie LDL-C i Lp(a). Dodatkowo oceniano bezpieczeństwo terapii LA.

Do badania zakwalifikowano 7 pacjentów z ciężką FH i zaawansowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, u których pomimo terapii maksymalnie tolerowanymi dawkami leków, w tym rosuwastatyną w dawce 40 mg dziennie i ezetymibem, stężenie LDL-C utrzymywało się powyżej 160 mg/dl.

Wyniki omawianej pracy potwierdziły bezpieczeństwo długoterminowej terapii LA z niskim odsetkiem objawów niepożądanych. Jednak jednym z najważniejszych wyników tej pracy było potwierdzenie efektywności terapii LA poprzez uzyskanie średniej redukcji LDL-C i Lp(a) przekraczającej 60%, co stanowi to jeden z najistotniejszych parametrów efektywności prowadzonej terapii LA. System MONET usuwał LDL-C i Lp(a) w podobnym stopniu, jednak metoda DALI była efektywniejsza w obniżaniu stężenia Lp(a) od MONET. W mojej ocenie kliniczny sens tej pracy jest też taki, że w przypadku pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a) afereza metodą DALI może być skuteczniejsza od techniki MONET.

Efektywność systemu DALI i MONET w eliminacji parametrów lipidowych stała się punktem wyjścia dla kolejnej pracy ujętej w prezentowanym cyklu: *The Impact of Lipoprotein Apheresis on Oxidative Stress Biomarkers and High-Density Lipoprotein Subfractions. Oxidative Med. Cell. Longev. 2020; Art. 9709542. DOI: 10.1155/2020/9709542*

Terapia LA poza znanym szeroko efektem w postaci znacznej redukcji ilości cząstek LDL i oraz Lp(a) wykazuje także efekty plejotropowe⁸. Dostępne badania wskazują, że terapia LA redukuje lepkość osocza oraz poziom parametrów zapalnych, w tym także ekspresję przekąźnikowego RNA dla interleukin i cytokin (IL-1 α , IL-6, TNF- α)¹⁶. Co więcej, terapia LA może modyfikować parametry stresu oksydacyjnego u pacjentów z FH. Jednakże dostępne dotychczas wyniki badań prezentowały sprzeczne wyniki, zależnie od użytej techniki LA¹⁷. Dodatkowym kierunkiem badań w prezentowanej pracy był wpływ procedur LA na zmiany w cząstkach HDL, których rola w procesie miażdżycy jest uznawana za protekcyjną. Ponieważ jednak cząstki HDL są heterogenną grupą i różnią się składem i funkcjami, ocena jedynie redukcji ilości HDL-cholesterolu może nie odzwierciedlać potencjalnych zmian w ich składzie po aferezie.

W związku z powyższym, przedmiotem tej pracy była **ocena wpływu procedury aferezy lipoprotein metodą DALI i MONET na parametry ilościowe i jakościowe związane z cząstkami HDL oraz markery stresu oksydacyjnego związane z lipidami.**

Analizie poddano stężenia przed i po aferezie: markerów oksydacji lipidów (izoprostanów, oksydowanych cząsteczek LDL/oxLDL, TBARS), apolipoprotein związanych z cząsteczkami HDL (ApoA-I, ApoA-II), enzymu antyoksydacyjnego związanego z HDL (paroksonazy-1) oraz cholesterolu zawarty w subfrakcjach HDL₂ i HDL₃. Do badania włączono 11 pacjentów

poddawanych regularnej aferezie lipoprotein. Analizę subfrakcji cząstek HDL wykonano metodą wirowania w gradiencie gęstości.

W mojej ocenie, najistotniejszym wynikiem tej pracy była znaczna, ponad 60% redukcja stężeń oxLDL oraz 8-isoPGF2 po aferezie niezależnie od badanej metody aferezy, MONET czy DALI. Warto podkreślić, że izoprostany są uznawane za jedne z najbardziej wiarygodnych biomarkerów oksydacji lipidów *in vivo*, a ich stężenie może być niezależnym czynnikiem rozwoju miażdżycy. Zwiększona oksydacja cząstek LDL odgrywa kluczową rolę w rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Wyniki prezentowanej pracy mogą wskazywać na kliniczną przydatność obu metod LA, DALI i MONET w redukcji markerów stresu oksydacyjnego. Jest to szczególnie istotne w kontekście wcześniejszych sprzecznych wyników badań. Koppasch z zespołem obserwowali zwiększone stężenia ROS (*reactive oxygen species*) po aferezie HELP, sugerując jednak korzyści z metody DALI, podobnie jak w naszej pracy¹⁷. Jeśli chodzi natomiast o drugi kierunek badań w naszej pracy, dotyczący cząstek HDL, nie zaobserwowaliśmy istotnych zmian pomiędzy subfrakcjami HDL₂ i HDL₃ w wyniku leczenia LA, zarówno metodą DALI jak MONET. Wyniki wskazują, że terapia LA nieselektywnie usuwa cząsteczki HDL, bez wpływu na ich skład białkowy, co nie powinno mieć znaczenia klinicznego. Jest to szczególnie ważne w kontekście badania Orsoni wraz zespołem, gdzie zaobserwowano większą redukcję HDL₂.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że terapia LA metodą DALI i MONET nie tylko usuwa proaterogenne lipoproteiny, ale też redukuje parametry stresu oksydacyjnego związane z lipidami, co może nieść dodatkową korzyść z terapii LA i wskazywać na jej plejotropowe właściwości.

Omawiana powyżej praca stanowi pewien pomost, który łączy wiele lat mojego doświadczenia klinicznego w pracy z pacjentami z ciężką hiperlipidemią i przeprowadzone przeze mnie badania obserwacyjne, z bardziej wymagającymi pracami prospektywnymi i doświadczalnymi. Czwarta i ostatnia praca w cyklu: *Flaxseed (Linum Usitatissimum L.) supplementation in patients undergoing lipoprotein apheresis for severe hyperlipidemia: a pilot study. Nutrients, 2020, vol. 12, nr 4* miała charakter prospektywny i doświadczalny a dotyczyła interwencji dietetycznej u pacjentów z ciężką hiperlipidemią poddawanych terapii LA.

Postępowanie niefarmakologiczne w ciężkiej hiperlipidemii obejmuje modyfikację stylu życia, w tym także interwencję dietetyczną. Szczególnie cenna jest żywność zawierająca *n*-6 and *n*-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFAs), które wykazują właściwości przeciwzapalne i hipolipemizujące. Suplementacja siemieniem lnianym, dzięki zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w szczególności kwasu α -linolenowego, fitosteroli i błonnika obniża stężenie LDL-C. Niedawna metaanaliza 62 badań randomizowanych obejmujących 3772 uczestników wykazała, że suplementacja steroli i stanoli roślinnych może obniżyć stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i LDL-C u nieleczonych osób z wysokim stężeniem lipidów. Jednak efekt może być zależny od kilku czynników, w tym czasu zastosowanej suplementacji, wieku grupy badanej oraz podłoża genetycznego warunkującego odpowiedź na fitosterole¹⁸.

Celem pracy było wyjaśnienie jaki wpływ na profil lipidowy pacjentów poddawanych regularnej LA ma suplementacja siemieniem lnianym (*Linum Usitatissimum L.*). Dodatkowo oceniano tolerancję tej terapii oraz stężenia mediatorów stanu zapalnego tj. CRP, interleukina 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF α), rozpuszczalny receptor interleukiny 6 (sIL-6R) oraz rozpuszczalny gp130 (sgp130).

Badanie miało charakter pilotażowy, prospektywny i jednośrodkowy, z jednym ramieniem i ukończyło je zgodnie z protokołem 6 z 8 włączonych pacjentów z ośrodka gdańskiego poddawanych regularnej terapii LA. Hipotezę badawczą zweryfikowano poprzez zastosowanie suplementacji siemieniem lnianym w dawce 28g/d w formie ciastek podczas 10 tygodni terapii LA. Następnie po 10 tygodniach przerwy (*washout*) zastosowano placebo (ciastka z błonnikiem) przez kolejne 10 tygodni. Wyniki wykazały istotne obniżenie stężenia TC (mediana 11.5%) i LDL-C (mediana 7.3%) podczas suplementacji siemieniem w porównaniu do placebo. Nie odnotowaliśmy istotnych zmian w stężeniu Lp(a), CRP, IL-6, TNF α ani sgp130.

W naszej pracy wykazaliśmy, że suplementacja siemieniem lnianym dodatkowo obniża stężenia TC i LDL-C u pacjentów poddawanych regularnej aferezie lipoprotein. W dostępnej literaturze nie znalazłam podobnej pracy. Implikacja kliniczna jest taka, że siemię lniane może być zalecana jako żywność funkcyjna w ciężkiej hiperlipidemii. Mając świadomość ograniczenia, jakim jest mała ilość badanych osób i pilotażowy charakter badania należy zaznaczyć, że zastosowany protokół był dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego wyniki

wskazują na przydatność do kontynuacji badań na większej grupie pacjentów. Warto jednak podkreślić, że badana grupa reprezentuje pacjentów z najcięższymi postaciami hiperlipidemii z ekstremalnie wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i każdy dodatkowy scenariusz leczenia jest niezwykle cenny, w celu dalszej redukcji LDL-C i w konsekwencji poprawy rokowania.

Podsumowując, przedstawione przeze mnie prace opisują złożone aspekty **wpływu terapii hipolipemizującej na parametry lipidowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Pozwala to wyciągnąć następujące wnioski:**

1. Odpowiedź na rosuvastatynę w postaci procentowej redukcji LDL-C u pacjentów z monogenową FH jest niższa w porównaniu do osób z wielogenową FH. Wskazywać to może na konieczność ścisłego monitorowania chorych z monogenową FH w ramach specjalistycznej opieki, celem wczesnej intensyfikacji leczenia.
2. Afereza lipoprotein jest efektywną i bezpieczną metodą pozaustrojowego usuwania z krążenia cząstek LDL oraz lipoproteiny (a). W przypadku pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a) afereza metodą DALI może stanowić lepszy wybór od techniki MONET.
3. Afereza lipoprotein metodą DALI i MONET jest przydatna w redukcji markerów stresu oksydacyjnego związanych z lipidami, co może dawać dodatkową korzyść z tej terapii i wskazywać na efekt plejotropowy. Ponadto LA nieselektywnie usuwa cząstki HDL, bez wpływu na ich skład białkowy.
4. Suplementacja siemieniem lnianym istotnie obniża stężenia TC i LDL-C u pacjentów poddawanych regularnej aferezie lipoprotein. Siemię lniane może być zalecana jako żywność funkcyjna u osób z ciężką hiperlipidemią, w szczególności poddawanych terapii LA.

Opisane przeze mnie wyniki opublikowane w liczących się czasopismach naukowych (łącznie IF=14, 282), stanowią mój bezpośredni wkład do światowej nauki.

Bibliografia:

1. Mach, F. *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* (2019)
doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Brown, M. S. & Goldstein, J. L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* (80-.). **232**, 34–47 (1986).
3. Sharifi, M., Futema, M., Nair, D. & Humphries, S. E. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Current Cardiology Reports* vol. 19 (2017).
4. Nordestgaard, B. G. *et al.* Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* **34**, 3478–3490 (2013).
5. Szymański, F. M. *et al.* Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland — Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol. J.* **25**, 655–665 (2018).
6. Santos, P. C. J. L. *et al.* Presence and type of low density lipoprotein receptor (LDLR) mutation influences the lipid profile and response to lipid-lowering therapy in Brazilian patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **233**, 206–210 (2014).
7. Julius, U. Current Role of Lipoprotein Apheresis in the Treatment of High-Risk Patients. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **5**, 27 (2018).
8. Sinzinger, H., Steiner, S. & Derfler, K. Pleiotropic effects of regular lipoprotein-apheresis. *Atheroscler. Suppl.* **30**, 122–127 (2017).
9. Talmud, P. J. *et al.* Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* **381**, 1293–1301 (2013).
10. Futema, M. *et al.* Refinement of Variant Selection for the LDL Cholesterol Genetic Risk Score in the Diagnosis of the Polygenic Form of Clinical Familial Hypercholesterolemia and Replication in Samples from 6 Countries. *Clin. Chem.* **61**, 231–238 (2015).

11. Sharifi, M., Futema, M., Nair, D. & Humphries, S. E. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Current Cardiology Reports* vol. 21 (2019).
12. Choumerianou, D. M. & Dedoussis, G. V. Z. Familial hypercholesterolemia and response to statin therapy according to LDLR genetic background. *Clin. Chem. Lab. Med.* **43**, 793–801 (2005).
13. Trinder, M., Francis, G. A. & Brunham, L. R. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia with Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* **5**, 390–399 (2020).
14. Pérez-Calahorra, S. *et al.* Value of the Definition of Severe Familial Hypercholesterolemia for Stratification of Heterozygous Patients. *Am. J. Cardiol.* **119**, 742–748 (2017).
15. Schettler, V. J. J. *et al.* The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - almost 5 years on. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* **12**, 44–49 (2017).
16. Stefanutti, C. *et al.* Lipoprotein apheresis downregulates IL-1 α , IL-6 and TNF- α mRNA expression in severe dyslipidaemia. *Atheroscler. Suppl.* **30**, 200–208 (2017).
17. Kopprasch, S. *et al.* Beyond lowering circulating LDL: Apheresis-induced changes of systemic oxidative stress markers by four different techniques. *Atheroscler. Suppl.* **10**, 34–38 (2009).
18. Fumeron, F., Bard, J. M. & Lecerf, J. M. Interindividual variability in the cholesterol-lowering effect of supplementation with plant sterols or stanols. *Nutr. Rev.* **75**, 134–145 (2017).

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Moja aktywność naukowa od lat koncentruje się na zagadnieniach związanych z uwarunkowaną genetycznie ciężką hiperlipidemią. Współpraca naukowa w zakresie diagnostyki molekularnej hipercholesterolemii rodzinnej, nawiązana w 2013 roku z Doktor Martą Futema i Profesorem Steve E. Humphries z Centre for Cardiovascular Genetics, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, UK zaowocowała

dwoma publikacjami w międzynarodowych czasopismach (m.in. w prestiżowym „Atherosclerosis” będącym oficjalnym czasopismem European Atherosclerosis Society) oraz rozprawą doktorską dr Hayley Turgoose z University College London, UK.

- a) *Tytuł publikacji:* Higher Responsiveness to Rosuvastatin in Polygenic versus Monogenic Hypercholesterolaemia: A Propensity Score Analysis, **Agnieszka Mickiewicz**, Marta Futema, Agnieszka Ćwiklińska, Agnieszka Kuchta, Maciej Jankowski, Mariusz Kaszubowski, Magdalena Chmara, Bartosz Wasąg, Marcin Fijałkowski, Miłosz Jaguszewski, Steve E. Humphries, Marcin Gruchała, Life (Basel) 2020 10(5) 73.
- b) *Tytuł publikacji:* Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. **Mickiewicz Agnieszka**, Chmara Magdalena, Futema Marta, Fijałkowski Marcin, Chlebus Krzysztof, Gałaska Rafał, Bandurski Tomasz, Pajkowski Marcin, Żuk Monika, Wasąg Bartosz, Limon Janusz, Rynkiewicz Andrzej, Gruchała Marcin, Atherosclerosis, vol. 249, s. 52-58,
- c) *Tytuł rozprawy doktorskiej:* Mutation Detection in Polish patients with Familial Hypercholesterolaemia using PCR and High Resolution Melt, Hayley Turgoose, 14 Aug 2014, dissertation submitted to University College London, London.

Dwuletnia współpraca w zakresie badań nad suplementacją siemieniem lnianym u pacjentów z ciężką hiperlipidemią poddawanych aferezie lipoprotein z zespołem Katedry i Zakładu Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Department of Physiology School of Medicine, Institutional Research, Aichi Medical University w Japonii zaowocowała pracą opublikowaną w czasopiśmie Nutrients :

Tytuł publikacji: Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L.) supplementation in patients undergoing lipoprotein apheresis for severe hyperlipidemia: a pilot study. Kanikowska Dominika, Korybalska Katarzyna, **Mickiewicz Agnieszka**, Rutkowski Rafał, Kuchta Agnieszka, Sato Maki, Kreft Ewelina, Fijałkowski Marcin, Gruchała Marcin, Jankowski Maciej, Bręborowicz Andrzej, Witowski Janusz, Nutrients 2020: vol. 12, nr 4, art. ID 1137, s. 1-10.

Rezultatem aktywności naukowej w Zarządzie Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego są rekomendacje grupy ekspertów dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce :

Tytuł publikacji: Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland: Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert position statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Szymański FM., Barylski M., Cybulska B., Wożakowska-Kapłon B., Krasiński Z., Mamcarz A., Widecka K., Płatek A. E., Dudek D., **Mickiewicz A.**, Kobayashi A., Dzida G., Grajek S., Welnicki M., Zubilewicz T., Ufnal M., Hering D., Mizia-Stec K., Kasprzak J., Koziński M., Imiela J., Narkiewicz K., Gorczyca I., Postuła M., Jaguszewski M. J., Filipiak K. J. *Cardiol. J.* 2018: vol. 25, nr 6, s. 655-665.

Moja aktywność szkoleniowo-konferencyjna obejmuje kilkadziesiąt wykładów na krajowych konferencjach naukowych:

- V Konferencja Cardiolid pod patronatem Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2020 Gdynia 3-4 wrzesień 2020 - „LDL-afereza”
- V Konferencja Cardiolid 2020 pod patronatem Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Gdynia 3-4 wrzesień 2020 - przewodniczący sesji tematycznej: „Podstawowe leki hipolipemizujące – co dowiedzieliśmy się przez ostatni rok?”
- III Wielkopolskie Dni Niewydolności Serca, Poznań 21-22 luty 2020 - „Afereza lecznicza (TA) u pacjentów z ciężką dyslipidemią i przewlekłym zespołem wieńcowym”
- IV Konferencja Cardiolid 2019 pod patronatem Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Gdańsk 18-20 październik 2019 - „Monakolina K”, „Lipoproteina (a)” oraz „Witamina D i jej rola u chorych leczonych hipolipemizująco”
- VIII Kongres Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego Warszawa 7 grudzień 2018- „Pacjent z rodzinną hipercholesterolemią poddawany LDL-aferezom 2x w miesiącu z wysokimi stężeniami LDL-C pomiędzy zabiegami oraz obniżoną jakością życia”
- III Konferencja Cardiolid 2018, II Jesienne Spotkanie Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Gdynia 12-14 października 2018 - „Odyssey outcome” oraz „Kiedy podejrzewać hipercholesterolemię rodzinną?”

- X Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK "Kardiologia Prewencyjna 2017, Kraków 18 listopad 2017- „Hipercholesterolemia rodzinna (FH)”
- III Forum Chorób Sercowo- Naczyniowych, Gdańsk 10 marzec 2017 - „Chory z cukrzycą / stanem przedcukrzycowym i hipercholesterolemią” oraz „Mój pacjent nie osiąga celu podczas terapii statyną”
- 21 Sympozjum Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku PTK w 2017 roku w Jachrance, Jachranka 17 luty 2017r. - Wczesne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej (FH) - szansa na zrównanie ryzyka sercowo-naczyniowego z występującym u pacjentów bez obciążenia genetycznego”
- II Konferencja Cardiolipid 2017, I Letnie Spotkanie Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Gdynia 8-10 września 2017 - „Hipercholesterolemia rodzinna w praktyce lekarza rodzinnego” oraz „Hipercholesterolemia rodzinna- praktyczne aspekty LDL aferezy”
- X Konferencja Naukowej Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego „Kardiologia Prewencyjna 2017 – wytyczne, wątpliwości, gorące tematy”, Kraków 17-18 listopada 2017 r. - „Szczupła, prowadząca zdrowy, aktywny tryb życia kobieta zbliża się do wieku, w którym przedwcześnie zmarł jej ojciec. Czy powinna się niepokoić?
- XVIII Kongres Medycyny Rodzinnej Wisła 19-22.04.2017 „Szczupła, prowadząca zdrowy, aktywny tryb życia kobieta zbliża się do wieku, w którym przedwcześnie zmarł jej ojciec. Czy powinna się niepokoić?”
- VIII Konferencja Choroby Serca i Naczyń 2016, Sopot 1-3 grudzień 2016 - „U kogo stosować LDL-aferezę?”
- IX Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego „Kardiologia Prewencyjna 2016 – wytyczne, wątpliwości, gorące tematy.”, Kraków 18-19 listopada 2016 r. – „Porozmawiajmy o praktyce klinicznej”
- VI Kongres Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, Warszawa 4-5 listopad 2016 - „Porozmawiajmy o praktyce klinicznej” w sesji „Co wiemy o epidemiologii, diagnozowaniu i leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce?”
- I Konferencja Cardiolipid 2016 Nowe wytyczne lipidowe w Europie i w Polsce Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Gdynia 9-11 wrzesień 2016.

„Witamina D i jej rola u pacjentów leczonych hipolipemizująco” oraz „Inhibitory PCSK9 a LDL-afereza – porozmawiajmy o przypadkach”

- XVI Kongres Medycyny Rodzinnej, Kielce 2-5 czerwca 2016r „Rola lekarza pierwszego kontaktu w diagnostyce i leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej”
- Spotkanie Naukowe Gdańskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Gdańsk 15 grudzień 2016 - „Co nowego w wytycznych European Society of Cardiology 2016 dotyczących postępowania w dyslipidemii?” oraz „Nowe opcje terapeutyczne”
- VIII Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK Kardiologia Prewencyjna 2015 wytyczne, wątpliwości, gorące tematy". Kraków, 20-21 listopad 2015 - „Pacjentka z hipercholesterolemią rodzinną leczona LDL aferezą”
- XIX Międzynarodowy Kongres PTK w Poznań 1-3 październik 2015 – „LDL- afereza u pacjentki z ciężką postacią heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii”
- III Forum Chorób Sercowo- Naczyniowych, Gdańsk 11 kwiecień 2015 „Chory z cukrzycą i hiperlipidemią-Jak leczyć ? Czy tylko statyny?”
- Konferencja Leczenie pozaustrojowe na oddziale intensywnej terapii po patronatem Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika Poznań 13 styczeń 2015 - „Afereza LDL cholesterolu”
- VII Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK "Kardiologia Prewencyjna 2014 wytyczne, wątpliwości, gorące tematy", Kraków 21- 22 listopad 2014 - „Pacjent po kilku ostrych epizodach choroby niedokrwiennej serca”(sesja naukowa) oraz „Analiza molekularna 520 osób z hipercholesterolemią rodzinną zdiagnozowanych przez Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej” (sesja referatowa)
- XVIII Międzynarodowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wisła 10-13 wrzesień 2014 - „Afereza LDL cholesterolu”
- VI Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK "Kardiologia Prewencyjna 2013 wytyczne, wątpliwości, gorące tematy", Kraków 15-16 listopad 2013 – „Podłoże molekularne i czynniki ryzyka u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną w populacji polskiej” (sesja referatowa)
- III Kongres Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego 11 październik 2013 „Przypadki kliniczne: Afereza u pacjenta z zaburzeniami lipidowymi”

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Osiągnięcia dydaktyczne

Obecnie sprawuję opiekę naukową jako promotor pomocniczy nad lek. med. Martą Marcinkowską w przewodzie doktorskim pod tytułem „Ocena związku stężenia lipoproteiny (a) z innymi parametrami lipidowymi, wskaźnikiem Syntax Score w koronarografii oraz funkcją zastawki aortalnej u pacjentów z przedwczesną chorobą wieńcową” w I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (Promotor: Prof. dr hab. med. Marcin Fijałkowski).

Jestem pracownikiem badawczo-dydaktycznym w I Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego od 6 lat, na stanowisku adiunkta pracuję od 4 lat.

- a) Jako zastępca kierownika przedmiotu „Propedeutyka Medycyny” dla IV roku Farmacji, Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. współorganizowałam egzamin testowy w roku 2020 dla tego przedmiotu oraz planowałam zajęcia dydaktyczne i sylabus na rok akademicki 2020/2021. Prowadzę ćwiczenia praktyczne i seminaria, a także wykłady („Odrębności medycyny wieku starszego- podstawy postępowania w geriatricii”).
- b) Prowadzę zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia oraz seminaria) dla V i VI roku Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i English Division MUG od 2014 roku – przedmioty: „Kardiologia”, „Cardiology”, „Choroby wewnętrzne”, „Internal Medicine”
- c) Prowadzę zajęcia dydaktyczne w ramach fakultetu dla V roku Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego „Intensywny kurs nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia nabytych wad serca”
- d) Ukończyłam szkolenie pedagogiczne Szkolenie (blended learning) dla nauczycieli akademickich GUMed z zakresu podstawowych zasad dydaktyki akademickiej
- e) Prowadziłam kurs doskonalenia zawodowego lekarzy: „Diagnostyka i leczenie stabilnej choroby niedokrwiennej serca”, 09-10.09.2014 GUMed (wykład oraz sekretariat kursu)

Osiągnięcia organizacyjne

1. W 2013 roku zorganizowałam gabinet zabiegowy do aferezy lipoprotein w ramach Oddziału Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej, pod kierunkiem Profesora Marcina Fijałkowskiego. Gabinet dysponuje dwoma stanowiskami do pozaustrojowego oczyszczania krwi z lipoprotein metodą hemadsorpcji bezpośredniej i kaskadowej filtracji lipoprotein z monitorowaniem hemodynamicznym. Od 2013 roku terapii aferezą lipoprotein poddano 30 pacjentów z ciężką dyslipidemią, wykonując ponad 1100 procedur. Jest to jeden z najaktywniejszych ośrodków aferezy w kraju, jednocześnie oparty w całości o struktury oddziału kardiologii.

Ponadto w maju 2020 w strukturach I Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego powstała Pracownia Aferezy Lipoprotein, która pod moim kierunkiem aktywnie prowadzi badania naukowe nad terapią LA u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, hiperlipoproteinemią (a), chorobami związanymi z akumulacją lipoproteiny X oraz hiperlipidemią mieszaną w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych. Efektem są publikacje w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, w tym stanowiące m.in. przedłożone dzieło .

2. Ponadto w latach 2010-2014 r. jako kierownik zadania badawczego 2.2 pt. „Utworzenie i działalność Poradni Hipercholesterolemii Rodzinnej” w projekcie „Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej” (POIG.01.01.02-22-079/09) organizowałam pracę Poradni Hipercholesterolemii Rodzinnej w I Katedrze i Klinice Kardiologii GUMed. Odpowiadałam także za rekrutację pacjentów jako kierownik zadania badawczego 2.1 „Rekrutacja pacjentów do badań w ramach Poradni Hipercholesterolemii Rodzinnej” w latach 2010-2013 r.
3. Jako zastępca Koordynatora Oddziału Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej, raz w tygodniu odpowiadam za prowadzenie Oddziału oraz kwalifikacje pacjentów do hospitalizacji.

Dorobek popularyzujący naukę

Od 2013 r. popularyzuję naukę w zakresie diagnostyki i leczenia ciężkich dyslipidemii, a także leczenia szpitalnego w okresie pandemii COVID-19. Dodatkowo uczestniczyłam w organizacji przez GUMed wydarzenia „Piknik na Zdrowie”, gdzie udzielano informacji o hipercholesterolemii i wykonywano badania przesiewowe cholesterolu. Współpraca z lokalnymi i ogólnopolskimi mediami zaowocowała wywiadami w lokalnej i ogólnopolskiej prasie, niektóre wymienione są poniżej:

1. *Czasopismo*: Dziennik Bałtycki

Tytuł artykułu: „Rodzinną skłonność do wysokiego cholesterolu koniecznie trzeba leczyć”

Data wydania: 2015.09.26

2. *Czasopismo*: Gazeta Wyborcza, Tylko Zdrowie

Tytuł artykułu: Zawał serca. Ile masz cholesterolat?

Data wydania: 15.06.2016

Źródło: <https://wyborcza.pl/TylkoZdrowie/1,137474,20238075,zawal-serca-ile-masz-cholesterolat.html>

3. *Czasopismo*: Puls Medycyny

Tytuł artykułu: Lipoproteina (a) — jeden z silniejszych czynników ryzyka hipercholesterolemii rodzinnej

Data wydania: 19.12.2018

Źródło: <https://pulsmedycyny.pl/lipoproteina-a-jeden-z-silniejszych-czynnikow-ryzyka-hipercholesterolemii-rodzinnej-948685>

4. *Czasopismo*: Puls Medycyny

Tytuł artykułu: „Wczesne rozpoznanie FH decyduje o powodzeniu terapii - rozmawiamy z dr Agnieszką Mickiewicz

Data wydania: 21.09.2016

Źródło: <https://pulsmedycyny.pl/wczesne-rozpoznanie-fh-decyduje-o-powodzeniu-terapii-876449>

5. *Czasopismo*: Medical Tribune 8/2013

Tytuł artykułu: Afereza cholesterolu LDL- leczenie ciężkiej hipercholesterolemii rodzinnej

- Data wydania:* 15.05.2013
6. *Czasopismo:* Forum Profilaktyki
Tytuł artykułu: Hipercholesterolemia rodzinna
Data wydania: 17.04.2011
 7. *Czasopismo:* Gazeta Wyborcza, Tylko Zdrowie
Tytuł artykułu: Hipercholesterolemia rodzinna. O chorobie dowiadują się dopiero w szpitalu
Data wydania: 25.11.2015
Źródło: <https://wyborcza.pl/TylkoZdrowie/1,137474,19237939,hipercholesterolemia-rodzinna-o-chorobie-dowiaduja-sie-dopiero.html>
 8. *Czasopismo:* Dziennik Bałtycki
Tytuł artykułu: W Klinicznym Centrum Kardiologii w Gdańsku czyszczą krew z cholesterolu
Data wydania: 6.04.2013
Źródło: <https://dziennikbaltycki.pl/w-klinicznym-centrum-kardiologii-w-gdanskuczyszczakrewzcholesterolu/ar/798909>
 9. *Serwis internetowy:* MamaDu
Tytuł artykułu: Chorują całe rodziny, a kolejne pokolenia zmagają się z powikłaniami
Data wydania: 24.10.2014
Źródło: <https://mamadu.pl/zdrowie/114755,choruja-cale-rodziny-a-kolejne-pokolenia-zmagaja-sie-z-powiklaniami-czym-jest-hipercholesterolemia-rodzinna#>
 10. *Wywiad w TV:* „Pytanie na Śniadanie” TVP2/red. Iwona Radziszewska
Tytuł artykułu: Jak rozpoznać u siebie hipercholesterolemię
Data wydania: 24.09.2014
Źródło: <https://nowiny24.pl/jak-rozpoznać-u-siebie-hipercholesterolemię-wideo/ar/5783329>
 11. *Wywiad w TV:* „Pytanie na Śniadanie” TVP2/Red. Monika Zamachowska
Tytuł : Lekarz radzi - uwaga wysoki poziom cholesterolu
Data wydania: 18.09.2015

Źródło: https://pytanienasniadanie.tvp.pl/21684312/lekarz-radzi-uwaga-wysoki-poziom-cholesterolu?fbclid=IwAR0Vx18Us2opsV9yemKMDy3n3LusPn8jyoC6Qz6U8-bwr_uqGEZ5baUeYjY

12. Wywiad w TV: TVP3

Tytuł : Świat nie jest taki zły

Data wydania: 2020.07.04

Źródło: <https://gdansk.tvp.pl/8260169/swiat-nie-jest-taki-zly>

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Mój dorobek publikacyjny po uzyskaniu stopnia doktora poza przedłożonym dziełem obejmuje łącznie: 16 prac pełnotekstowych, co daje łączną wartość punktacji IF 22,848/ MNiSW 541. Przed doktoratem mój dorobek obejmował 21 prac pełnotekstowych a jego wartość punktacji wynosiła odpowiednio: 2,05 IF oraz 77 MNiSW.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania prac (wraz z przedłożonym dziełem):

Punktacja Impact Factor: 39,18

Liczba punktów MNiSW: 968

Liczba cytowań Web of Science: 80, bez autocytowań: 76

Indeks Hirscha według Web of Science= 5

Indeks Hirscha według Scopus= 4

Jestem współautorem 28 doniesień zjazdowych wygłoszonych w kraju i zagranicą oraz 4 opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych i 2 rozdziałów w toku publikacji.

Uczestniczyłam w realizacji 4 zakończonych grantów. Aktualnie jestem wykonawcą i badaczem w projekcie badawczym pt.: "Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran and Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome and Non-valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ADONIS-PCI)" (2019/ABM/01/00027), finansowanym ze źródeł zewnętrznych (Agencja Badań Medycznych), pozyskanym w trybie konkursowym w 2019 roku.

Jestem także *Guest Editor* w międzynarodowym czasopiśmie *Life*, wydawnictwa MDPI z Impact Factor 2.991, Special Issue „*Coronary Syndromes, Hypercholesterolaemia and Hypertension – Frontier Research and a Glimpse into the Future*” .

Obecnie pełnię funkcję Skarbnika Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (kadencja 2020-2021), w poprzedniej kadencji byłam członkiem Zarządu (kadencja 2017-2019).

Nie ubiegałam się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Agnieszka Kwidzińska