

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: Marek Kiliszek

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

2005 – Specjalista z chorób wewnętrznych

2008 – Kardiolog

2009 – Elektrofizjolog inwazyjny – certyfikat EHRA (European Heart Rhythm Association)

2011 – Praca doktorska: Powiązania polimorfizmów na chromosomie 4q25 z migotaniem przedsionków u pacjentów poddawanych ablacji. Warszawski Uniwersytet Medyczny, I Katedra i Klinika Kardiologii.

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

2000-2014 Warszawski Uniwersytet Medyczny, I Katedra i Klinika Kardiologii:

2000-2005 – rezydent, choroby wewnętrzne

2005-2011 – starszy asystent

2011-2014 – adiunkt

Od października 2014 – Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.): **Genetyczne podłoże migotania przedsionków.**

W każdej z poniższych publikacji mój udział oceniam na 50%. Oświadczenia współautorów w załączeniu.

1. Kiliszek M, Franaszczyk M, Kozluk E, Lodzinski P, Piatkowska A, Broda G, Ploski R, Opolski G. Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population. PLoS One. 2011;6(7):e21790. (IF 4,092; MNiSW 40pkt)

2. Kiliszek M, Kozluk E, Franaszczyk M, Lodzinski P, Piatkowska A, Ploski R, Opolski G. The 4q25, 1q21, and 16q22 polymorphisms and recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. Arch Med Sci. 2016 ;12: 38-44. (IF 2,030; MNiSW 25)

3. Kiliszek M, Szpakowicz A, Franaszczyk M, Pepinski W, Waszkiewicz E, Skawronska M, Ploski R, Niemcunowicz-Janica A, Budnik M, Poludniewska D, Musial WJ, Kaminski KA, Opolski G. The 9p21 polymorphism is linked with atrial fibrillation during acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction. Heart Vessels. 2015 Nov 28 (IF 2,065; MNiSW 20)

Sumaryczny IF: 8,187, MNiSW 85pkt.

Cele pracy:

1. Ocena znaczenia czynników genetycznych dla występowania migotania przedsionków w populacji polskiej u pacjentów poddawanych ablacji – izolacji żył płucnych.
2. Ocena skuteczności leczenia zabiegowego migotania przedsionków (izolacja żył płucnych) w zależności od czynników genetycznych.

3. Ocena znaczenia polimorfizmu w rejonie 9p21 z występowaniem migotania przedsionków u chorych w ostrej fazie świeżego zawału serca z uniesieniem odcinka ST.

Z epidemiologicznego punktu widzenia migotanie przedsionków (Atrial Fibrillation, AF) stanowi najpoważniejsze zagrożenie spośród arytmii serca ze względu na dużą częstość występowania oraz zwiększone ryzyko udaru mózgu, niewydolności serca i zgonu. Dzięki badaniom metodą genome-wide zidentyfikowano polimorfizmy na chromosomie 4q25, które zwiększają ryzyko AF i są relatywnie częste. Najmocniej powiązane okazały się dwa polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (Single-Nucleotide Polymorphisms, SNPs) rs2200733 oraz rs10033464. W późniejszych badaniach znaleziono inne SNPs na chromosomie 4q25 (rs17570669, rs3853445, rs6838973), ale także na chromosomie 16q22 (rs7193343) i 1q21 (rs13376333). Zależności te nie były walidowane w polskiej populacji. Region 4q25 jest zlokalizowany około 100-200 tys. par zasad od znanych genów, stąd jego znaczenie czynnościowe nie jest jednoznacznie określone. Najbliższym genem jest PITX2, który koduje czynniki transkrypcyjne, mające wpływ na rozwój serca, w tym żył płucnych. rs7193343 jest SNP intronowym, zlokalizowanym w genie ZFHX3 (zinc finger homeobox 3) na chromosomie 16q22, podczas gdy rs13376333 jest zlokalizowany w intronie kanału potasowego aktywowanego wapniem (KCNN3). Dokładne czynnościowe znaczenie tych polimorfizmów również nie jest znane.

Terapia AF w ostatniej dekadzie znacząco się zmieniła dzięki pojawieniu się metody leczenia inwazyjnego przy pomocy ablacji, która potencjalnie daje możliwość wyleczenia chorego z napadowym, przetrwałym czy długotrwałym przetrwałym migotaniem przedsionków. Podstawą leczenia inwazyjnego AF jest izolacja żył płucnych (pulmonary vein isolation, PVI) – celem procedury jest elektryczne odłączenie żył płucnych od lewego

przedsionka. Szczególnie wysoką skuteczność zabiegu obserwuje się u chorych z migotaniem napadowym.

Celem pierwszej publikacji (Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population (PLoS One. 2011;6(7):e21790) była (a) ocena powiązań pomiędzy polimorfizmami w rejonie 4q25, 16q22 oraz 1q21 z AF w wyselekcjonowanej grupie polskich pacjentów z AF poddawanych zabiegowi PVI oraz (b) ocena potencjalnych powiązań ww polimorfizmów z wielkością lewego przedsionka (wymiar przednio-tylny), średnicą żył płucnych, a także z szeregiem parametrów klinicznych: migotaniem napadowym/przetrwałym, towarzyszącym trzepotaniem przedsionków, obciążeniem AF (liczba napadów AF w miesiącu), wiek rozpoznania arytmii, obecność idiopatycznego AF. Na grupie 410 pacjentów z AF oraz 550 osób z grupy kontrolnej badano szereg SNPs z rejonu 4q25 (rs2200733, rs10033464, rs17570669, rs3853445, rs6838973), a także z rejonu 16q22 (rs7193343) 1q21 (rs13376333). Dla wszystkich SNPs z wyjątkiem rs17570669 stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania polimorficznego allelu pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Dla wyodrębnienia niezależnych powiązań różnych SNPs z rejonu 4q25 z AF zbudowano model wieloczynnikowej regresji logistycznej z uwzględnieniem rs2200733, rs10033464, rs17570669 i rs6838973. Stwierdzono, że wszystkie SNPs są znamienne powiązane z AF: dla rs2200733 i rs10033464 allel polimorficzny zwiększał ryzyko arytmii (odpowiednio: OR = 3,743, $p = 1,21E-20$ oraz OR = 2,362 and $P = 2,12E-06$) podczas gdy rs17570669 i rs6838973 miały efekt protekcyjny (odpowiednio: OR = 0,608, $p = 0,046$ and OR = 0,661, $p = 0,00033$). Stwierdzono ponadto istotną statystycznie korelację pomiędzy rs2200733 i liczbą epizodów AF w miesiącu ($p = 0,045$). Średnia liczba epizodów AF w miesiącu (95% confidence interval, CI) wynosiła odpowiednio 7,3 (5,4– 9,1), 8,8 (6,8–10,8) oraz 12,9 (8,8–16,3) dla pacjentów z genotypem CC, CT oraz TT. Nie stwierdzono żadnego powiązania badanych

polimorfizmów z chorobami towarzyszącymi: nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobą wieńcowa, czy też z częstością idiopatycznego AF, przetrwałego AFL czy wiekiem rozpoznania AF.

Powyższe wyniki potwierdziły silny związek pomiędzy AF a polimorfizmami na chromosomach 4q25, 16q22 i 1q21. Potwierdzono, że rs17570669 (region 4q25), nie powiązany z AF w analizie jednoczynnikowej w analizie wieloczynnikowej wykazuje efekt protekcyjny po korekcji o inne polimorfizmy z regionu 4q25.

Celem następnej publikacji (The 4q25, 1q21, and 16q22 polymorphisms and recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. Arch Med Sci. 2016 ;12: 38-44) była ocena powiązań pomiędzy SNPs ocenianymi w pierwszej publikacji (PLoS One. 2011;6(7):e21790) z krótko- i długoterminową skutecznością zabiegu PVI. Było to badanie kohortowe prospektywne, z kolejnymi pacjentami z AF poddawany PVI. Zabiegi wykonywano w Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2006-2009 z wykorzystaniem 10-polowej okrężnej elektrody mapującej oraz 4mm nie chłodzonej elektrody ablacyjnej. Zgodnie z wytycznymi za nawrót AF po ablacji uznawano każdą tachyarytmię przedsionkową trwającą dłużej niż 30 sekund po okresie zaślepienia trwającym 3 miesiące. U wszystkich pacjentów oznaczano następujące SNP: rs2200733, rs10033464, rs17570669, rs3853445, rs6838973, rs7193343, oraz rs13376333.

W analizie uwzględniono 238 pacjentów z dostępnym okresem obserwacji co najmniej 1 roku. Mediana wieku chorych wynosiła 55 lat (rozstęp międzykwartyłowy, IQR 47-61), około jednej trzeciej grupy stanowiły kobiety, 15% chorych było z przetrwałym AF (pozostałych 85% - napadowym), 30% pacjentów miało izolowane migotanie przedsionków, prawie 60% nadciśnienie tętnicze, 10% chorobę wieńcowa; mediana czasu trwania zabiegu wynosiła 130 minut (IQR 105-155). Mediana okresu obserwacji wynosiła 45 miesięcy (IQR 32-57), zaś całkowita liczba wykonanych procedur w tej grupie chorych wynosiła 349 (1,47 zabiegu na

pacjenta). Po 6 miesiącach bez AF było 142 chorych (59,7%). Czas zabiegu był znacząco krótszy u chorych bez nawrotów niż u pacjentów z nawrotami, odpowiednio: 120 min. (IQR 105-152,5) vs. 135 min. (IQR 110-160), $p=0,045$. Pacjenci bez nawrotów mieli znacząco częściej izolację żyły głównej górnej oraz znamienne rzadziej mieli nawroty AF wcześniej po zabiegu (w ciągu pierwszych 48 godzin). W analizie jednoczynnikowej żaden z polimorfizmów genetycznych nie był istotnie powiązany z ryzykiem nawrotu AF, stwierdzono jedynie trend dla dwóch polimorfizmów z rejonu 4q25 (p nie skorygowane $<0,05$). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono dwa czynniki istotnie powiązane z ryzykiem nawrotu AF po PVI: izolacja żyły głównej górnej (odds ratio, OR 0,72 (95% CI 0,53-0,96) $p=0,025$ – efekt protekcyjny) oraz polimorfizm rs2200733 w modelu recesywnym (OR 1,87 (95% CI 1,17-2,99) $p=0,008$). W długim okresie obserwacji bez nawrotów AF było 77 pacjentów (32,3%) po pojedynczej procedurze i żaden z badanych polimorfizmów genetycznych nie był powiązany z ryzykiem nawrotu AF. Podsumowując – stwierdzono trend w zależności pomiędzy występowaniem genotypu TT polimorfizmu rs2200733 a ryzykiem nawrotu AF po PVI w krótkim okresie obserwacji (6 miesięcy). Żaden z badanych polimorfizmów 4q25, 16q22 czy 1q21 SNPs nie był powiązany z wynikami pojedynczego zabiegu PVI w długim okresie obserwacji.

Punktem wyjścia do trzeciej publikacji była jedna z wcześniej opublikowanych prac we współpracy z grupą z Białegostoku, w której stwierdzono, że polimorfizmy z rejonu 9p21.3 są powiązane ze śmiertelnością całkowitą w długim okresie obserwacji u pacjentów wysokiego ryzyka z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (PLoS One. 2014; 9(8): e104635). Celem mojej trzeciej publikacji była ocena czy pacjenci z polimorficznym allelem rs10757278 (rejon 9p21) mają zmienione ryzyko arytmii (AF, migotania komór bądź utrwalonego częstoskurczu komorowego (sVT/VF)) w ostrej fazie świeżego zawału serca.

Dokonano retrospektywnej analizy danych zebranych prospektywnie z dwóch niezależnych ośrodków z pracownią kardiologii inwazyjnej – połączono dane z dwóch niezależnych rejestrów. Rejestry obejmowały kolejnych pacjentów ze świeżym zawałem serca, bez preselekcji: 1) Warszawski genetyczny rejestr zawałowy obejmował chorych z ostrym zespołem wieńcowym (STEMI i NSTEMI oraz niestabilna choroba wieńcowa) hospitalizowanych w latach 2008-2011 (do analizy włączono tylko pacjentów ze STEMI); 2) Białostocki genetyczny rejestr STEMI obejmował pacjentów ze STEMI hospitalizowanych w latach 2001-2005, leczonych inwazyjnie, którzy przeżyli pierwsze 48 godzin zawału. Pacjenci byli leczeni zgodnie z bieżącymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi STEMI – podstawą leczenia była pierwotna angioplastyka wieńcowa. Analizie poddano dane dotyczące sVT/VF oraz AF w ciągu pierwszych 24 godzin hospitalizacji. Występowanie arytmii było oceniane na podstawie ciągłego monitorowania pacjentów przez pierwsze 24 godziny leczenia STEMI. U wszystkich chorych oznaczono występowanie polimorfizmu rs10757278 (z regionu 9p21). Badana kohorta obejmowała 1094 pacjentów, ostatecznie analizie poddano 1083 chorych. Mediana wieku wynosiła 63 lata (IQR 53-72), w 277 osób stanowiły kobiety (25,6%), 57% pacjentów miało nadciśnienie tętnicze, 22% cukrzycę, 11,4% chorych miało wywiad uprzedniego zawału serca, 42% chorych miało zawał serca ściany przedniej. Mediana wartości skali GRACE wynosiła 148 (IQR 129-172,5). W ciągu pierwszych 24 godzin hospitalizacji 62 chorych (5,7%) miało sVT/VF a 78 pacjentów (7,2%) miało AF, z czego u 46 (4,2%) było to AF rozpoznane po raz pierwszy. Częstość występowania allelu polimorficznego u pacjentów z sVT/VF w ostrej fazie zawału serca nie różniła się znacząco od częstości u pozostałych chorych (0,5 vs 0,5, $p=0,98$). Częstość występowania allelu polimorficznego w całej grupie pacjentów z AF była znacząco różna od grupy chorych bez AF (0,40 vs 0,51, $p=0,0096$), z najsilniejszym efektem w modelu recesywnym (OR 0,47 (95% CI 0,25-0,89), $p=0,012$). W analizie jedynie świeżo wykrytego

AF trend był taki sam (0,39 vs. 0,50, $p=0,026$), znowu z najsilniejszym efektem w modelu recesywnym (OR 0,41 (95% CI 0,17-0,97), $p=0,025$). Siła powiązania ani znamienność statystyczna nie zmieniła się po korekcji o skalę GRACE czy wiek i skalę GRACE.

Podsumowując – pacjenci ze STEMI (którzy przeżyli do czasu hospitalizacji) z polimorficznym allelem polimorfizmu rs10757278 mają mniejsze ryzyko AF w ostrej fazie STEMI.

Wnioski z cyklu publikacji

- a) potwierdzono związek pomiędzy polimorfizmami z chromosomów 4q25, 16q22 i 1q21 a migotaniem przedsionków.
- b) stwierdzono trend w zależności pomiędzy występowaniem genotypu TT polimorfizmu rs2200733 a ryzykiem nawrotu AF po PVI w krótkim okresie obserwacji (6 miesięcy).
- c) żaden z badanych polimorfizmów 4q25, 16q22 czy 1q21 nie był powiązany z wynikami pojedynczego zabiegu PVI w długim okresie obserwacji.
- d) pacjenci ze STEMI z allelem polimorficznym SNP rs10757278 mają mniejsze ryzyko AF w ostrej fazie STEMI.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).

1. Świeży zawał serca.

Opublikowane publikacje dotyczyły mechanizmów patofizjologicznych oraz śmiertelności w długim okresie obserwacji u pacjentów ze świeżym zawałem serca.

Wykazano, że szereg polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP's): rs12526453 (C/G) w intronie genu PHACTR1 (phosphatase and actin regulator 1); rs9982601 części niekodującej w regionie pomiędzy genami SLC5A3/MRPS6 oraz KCNE2; rs10757278 na chromosomie 9p21 mają związek ze śmiertelnością po zawale serca STEMI w długim okresie obserwacji (3-5 lat) (Szpakowicz A, Kiliszek M, Pepinski W, Waszkiewicz E, Franaszczyk M, Skawronska M, Ploski R, Niemcunowicz-Janica A, Burzynska B, Tulacz D, Maciejak A, Kaminski MJ, Opolski G, Musial WJ, Kaminski KA. The rs12526453 Polymorphism in an Intron of the PHACTR1 Gene and Its Association with 5-Year Mortality of Patients with Myocardial Infarction. PLoS One. 2015;10:e0129820. doi: 10.1371/journal.pone.0129820; Szpakowicz A, Kiliszek M, Pepiński W, Waszkiewicz E, Franaszczyk M, Skawrońska M, Dobrzycki S, Niemcunowicz-Janica A, Ploski R, Opolski G, Musiał WJ, Kamiński KA. The rs9982601 polymorphism of the region between the SLC5A3/MRPS6 and KCNE2 genes associated with a prevalence of myocardial infarction and subsequent long-term mortality. Pol Arch Med Wewn. 2015;125:240-8; Szpakowicz A, Kiliszek M, Pepinski W, Waszkiewicz E, Franaszczyk M, Skawronska M, Ploski R, Niemcunowicz-Janica A, Dobrzycki S, Opolski G, Musial WJ, Kaminski KA. Polymorphism of 9p21.3 locus is associated with 5-year survival in high-risk patients with myocardial infarction. PLoS One. 2014;9(8):e104635. doi: 10.1371/journal.pone.0104635). W kolejnej publikacji wykazano, że skala CHA(2)DS(2)-VASc oraz R(2)CHA(2)DS(2)-VASc jest znamienym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności całkowitej po ostrym zespole wieńcowym w długim okresie obserwacji (skala

R(2)CHA(2)DS(2)-VASc jest modyfikacją skali CHA(2)DS(2)-VASc przez dodanie obniżonego klirensu kreatyniny). Zależności te utrzymywały się również po skorygowaniu o czynność serca, skurczowe ciśnienie tętnicze przy przyjęciu oraz zawał serca w wywiadach. Wartość predykcyjna skali R(2)CHA(2)DS(2)-VASc była porównywalna do skali GRACE po 3 i 5 latach obserwacji (Kiliszek M, Szpakowicz A, Filipiak KJ, Kołtowski Ł, Południewska D, Szymański F, Peller M, Budnik M, Nargiełło E, Musiał WJ, Kamiński KA, Opolski G. CHA2DS2-VASc and R2CHA2DS2-VASc scores have predictive value in patients with acute coronary syndromes. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125:545-52).

W kolejnej publikacji wykorzystując analizę ekspresji całego genomu wykazano, że w ostrej fazie zawału serca STEMI zmienioną ekspresję w leukocytach ma szereg genów powiązanych z metabolizmem lipidów/glukozy, czynnością płytek i stabilnością blaszki miażdżycowej. W pierwszych dniach zawału serca u zasadniczej większości pacjentów obserwowano zwiększenie ekspresji genów SOCS3 i FAM20 (Kiliszek M, Burzyska B, Michalak M, Gora M, Winkler A, Maciejak A, Leszczynska A, Gajda E, Kochanowski J, Opolski G. Altered gene expression pattern in peripheral blood mononuclear cells in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One* 2012;7:e50054). W następnej publikacji pokazano zmieniony profil ekspresji genetycznej w obwodowych komórkach jednojądrzastych podczas świeżego zawału serca oraz w okresie półrocznej obserwacji. Zmiany w ekspresji trzech genów (formin 1 (FMN1), Jun dimerization protein 2 (JDP2) i rybonukleazy, RNase A family, 1 (RNASE1)) w ostrej fazie STEMI pozwalały na identyfikację pacjentów, którzy rozwinęli bądź nie niewydolność serca w czasie 6 miesięcy obserwacji. (Maciejak A, Kiliszek M, Michalak M, Tulacz D, Opolski G, Matlak K, Dobrzycki S, Segiet A, Gora M, Burzyska B. Gene expression profiling reveals potential prognostic biomarkers associated with the progression of heart failure. *Genome Med.* 2015;7:26).

2. Migotanie przedsionków.

Druga grupa publikacji dotyczy diagnostyki i leczenia migotania przedsionków.

Opublikowano kilka publikacji dotyczących PVI – inwazyjnego leczenia AF. Wykazano, że profilaktyka antyarytmiczna nie ma wpływu na liczbę nawrotów AF w ciągu pierwszych dwóch miesięcy po PVI, zaś utrzymanie rytmu zatokowego przez okres zaślepienia (3 miesiące) jest pozytywnym prognostykiem utrzymania rytmu zatokowego w długim okresie obserwacji (średnio 55 miesięcy) (Lodziński P, Kiliszek M, Koźluk E, Piątkowska A, Balsam P, Kochanowski J, Scisło P, Piątkowski R, Opolski G. Does a blanking period after pulmonary vein isolation impact long-term results? Results after 55 months of follow-up. *Cardiol J.* 2014;21:384-91). W kolejnej pracy udokumentowano, że PVI wykonana z użyciem elektrody PVAC (PV ablation catheter) jest procedurą bezpieczną, ze skutecznością 48,7% u chorych z napadowym AF. Skuteczność zabiegu z użyciem elektrody PVAC w migotaniu przetrwałym lub długotrwałym przetrwałym jest nieakceptowalna (Koźluk E, Balsam P, Peller M, Kiliszek M, Lodziński P, Piątkowska A, Małkowska S, Rodkiewicz D, Kochanowski J, Opolski G. Efficacy of multi-electrode duty-cycled radiofrequency ablation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiol J.* 2013; 20:618-25). W następnej publikacji na grupie 175 chorych poddawanych PVI (w ciągu 17 miesięcy obserwacji wykonano 198 zabiegów) nie znaleziono zależności pomiędzy ryzykiem nawrotów AF po PVI a echokardiograficznymi parametrami lewego przedsionka (wymiar przednio-tylny, skurczowa i rozkurczowa powierzchnia i objętość LA) (Kiliszek M, Miązek N, Peller M, Gajda S, Koźluk E, Lodziński P, Kapłon-Cieślicka A, Piątkowski R, Budaj-Fidecka A, Balsam P, Opolski G. Influence of left atrial size on the outcome of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *Kardiologia Pol.* 2014;72:1135-40). Wykazano, że antazolina jest bezpiecznym lekiem w przerywaniu migotania przedsionków u chorych poddawanych PVI, z zadowalającą skutecznością (83,6% w AF napadowym, 31,1% w przetrwałym, n=141 chorych) (Balsam P, Koźluk E, Peller M, Piątkowska A, Lodziński P,

Kiliszek M, Kołtowski Ł, Grabowski M, Opolski G. Antazoline for termination of atrial fibrillation during the procedure of pulmonary veins isolation. *Adv Med Sci.* 2015;60:231-5).

W ostatniej publikacji z tej serii wykazano na dużej grupie chorych w prospektywnym długoterminowym badaniu obserwacyjnym, że obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS) jest bardzo częsty u chorych z AF (45,8%). Obecność OBPS zmniejsza szanse na trwały efekt zabiegu ablacji AF (ryzyko nawrotu u chorych z OBPS i bez OPBS, odpowiednio 65,2% vs. 45,6%, $p=0,003$) (Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, Hrynkiewicz-Szymanska A, Kotkowski M, Kozluk E, Kiliszek M, Sierdzinski J, Opolski G. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations - a long-term prospective, cross-sectional cohort study. *Sleep Breath.* 2015;19:849-56).

Następne trzy publikacje oparte były na polskiej kohorcie rejestru RHYTHM AF (prospektywne, obserwacyjne badanie charakteryzujące pacjentów z epizodem AF, u których kardiowersja jest jedną z opcji terapeutycznych; włączano kolejnych hospitalizowanych chorych powyżej 18 roku życia, z udokumentowanym AF w momencie włączenia). Pokazano demograficzną i kliniczną charakterystykę kohorty pacjentów (Dąbrowski R, Opolski G, Włodarczyk P, Kiliszek M, Ponikowski P. Demographic and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation and cardioversion as planned therapeutic options in the International Registry on Cardioversion of Atrial Fibrillation RHYTHM-AF Polish substudy. *Kardiologia Pol.* 2014;72:700-6), udokumentowano, że próbę przerwania AF wykonywano u mniej niż 60% chorych z tej grupy. Skuteczność kardiowersji elektrycznej wynosiła około 90%, podczas gdy kardiowersji farmakologicznej około 75% (najczęściej stosowano amiodaron i propafenon) (Kiliszek M, Opolski G, Włodarczyk P, Dąbrowski R, Ponikowski P. Cardioversion of Atrial Fibrillation (RHYTHM-AF) International Registry in Poland. *Cardiol J* 2014;21:484-91). W ostatniej publikacji z tej serii udokumentowano, że pomimo porównywalnego ryzyka w skali CHA_2DS_2VASc pacjenci z przetrwałym AF byli częściej

leczenie antagonistami witaminy K niż chorzy z AF napadowym. Nawrót AF w ciągu 2 miesięcy po przywróceniu rytmu zatokowego wystąpił u około 25% chorych. (Kiliszek M, Opolski G, Włodarczyk P, Ponikowski P. Cardioversion differences among first detected episode, paroxysmal, and persistent atrial fibrillation patients in the RHYTHM AF registry in Poland. *Cardiol J* 2015;22:453-8).

W kolejnej publikacji wykazano, że aktywność zapalna tkanki tłuszczowej jest wyższa u chorych z AF niż w grupie kontrolnej (Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, Skubisz-Głuchowska J, Kochman J, Filipiak K, Królicki L, Opolski G. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014 May 1;113:1505-8).

3. Inne tematy

Wykazano, że możliwe jest wykonanie ablacji RF w lewym, jak i w prawym sercu bez użycia fluoroskopii (Koźluk E, Gawrysiak M, Piątkowska A, Łodziński P, Kiliszek M, Małkowska S, Zaczek R, Piątkowski R, Opolski G, Kozłowski D. Radiofrequency ablation without the use of fluoroscopy - in what kind of patients is it feasible? *Arch Med Sci* 2013;9:821-5) pokazano, że ablacja arytmii komorowej w przebiegu burzy elektrycznej u chorych z organiczną chorobą serca jest bezpieczna i skuteczna (Koźluk E, Gaj S, Kiliszek M, Łodziński P, Piątkowska A, Opolski G. Efficacy of catheter ablation in patients with an electrical storm. *Kardiologia Pol.* 2011;69:665-70). Udowodniono także, że po leczeniu komórek ludzkiego hepatoma (HepG2) simwastatyną, fluwastatyną i atorwastatyną zmianie ekspresji ulega odpowiednio 102, 857 i 1091 genów – co podkreśla różnice pomiędzy tymi lekami (Leszczynska A, Gora M, Plochocka D, Hoser G, Szkopinska A, Kobłowska M, Iwanicka-Nowicka R, Kotlinski M, Rawa K, Kiliszek M, Burzyska B. Different statins produce highly divergent changes in gene expression profiles of human hepatoma cells: a pilot study. *Acta Biochim Pol.* 2011;58:635-9).

Inne osiągnięcia

a. Zgłoszenie patentowe. Tytuł wniosku: TRANSCRIPTOMIC BIOMARKERS, METHOD FOR DETERMINATION THEREOF AND USE OF TRANSCRIPTOMIC BIOMARKERS FOR INDIVIDUAL RISK ASSESSMENT OF DEVELOPING POST-INFARCTION HEART FAILURE. Numer: K-4676p15-PCT. Data: 2015-03-11.

b. Członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego) od 2006, członek Klubu 30 PTK.

c. Granty naukowe:

Grant KBN Nr PBZ –MIN-015/PO5/2004 – współbadacz. Tytuł: Genomika funkcjonalna modelowych mikroorganizmów w badaniach molekularnych podłoża ludzkich chorób genetycznych i patogenności. Wyodrębniona część projektu zamawianego: Wykorzystanie drożdży w badaniu genetycznego podłoża dysfunkcji śródbłonkowej.

Grant NCBiR Nr N R13 0001 06 – współbadacz. Badania systemowe czynników genetycznych choroby wieńcowej. Wykonawca zadania klinicznego: Badania kliniczne i biochemiczne pacjentów po ostrym incydencie wieńcowym.

d. Wykłady na krajowych i międzynarodowych kongresach:

- Genetyczne podłoże migotania przedsionków – XXII Konferencja Szkoleniowa i XVIII Konferencja Wspólna Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny oraz ISHNE, (2016)

- Czy arytmia jest chorobą układu nerwowego? – XXII Konferencja Szkoleniowa i XVIII Konferencja Wspólna Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny oraz ISHNE, (2016)

- „Serce pozornie zdrowe” - z perspektywy elektrofizjologa – XVII NOWOROCZNE WARSZTATY KARDIOLOGICZNE im. prof. Mariana Cholewy, (2016)
- Innowacje: ablacja przezskórna w leczeniu migotania przedsionków – konferencja: MOTIVATION FOR HEARTS, (2014)
- Kwalifikacja, przygotowanie i opieka nad pacjentami po ablacji z powodu migotania przedsionków – warsztaty ablacyjne (Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny) (2014)
- Genetyczne aspekty migotania przedsionków oraz skuteczności ablacji w tej chorobie - warsztaty ablacyjne (Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny) (2013)
- Inwazyjne leczenie migotania przedsionków w świetle nowych wytycznych 2012 – Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej (2012)
- Ablacja cewnikowa przetrwałego migotania przedsionków – konferencja Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (2009)

Analiza bibliometryczna (z wyłączeniem publikacji składających się na osiągnięcie naukowe):

	Rodzaj publikacji	Razem	Impact Factor	Punkty MNiSW
1	Publikacje oryginalne w piśmiennictwie posiadającym "impact factor"	22	44.703	500
	Publikacje oryginalne bez "impact factor"	8	-	33
2	Opisy przypadków z „impact factor”	3	2.764	50
	Opisy przypadków bez „impact factor”	38	-	87
3	Prace poglądowe z "impact factor	1	2.868	25
	Prace poglądowe bez "impact factor	6	-	16
Razem		78	50.335	711

Liczba cytowań z wyłączeniem autocytowań (wg bazy Web of Science): 107

Indeks Hirsha (wg bazy Web of Science): 7

Warszawa 13.05.2016

Marek Kiliszek