



PODPIS ZAUFANY

**TADEUSZ  
OSADNIK**  
04.04.2024 07:52:50 [GMT+2]  
Dokument podpisany elektronicznie  
podpisem zaufanym

Zabrze, 03.04.2024

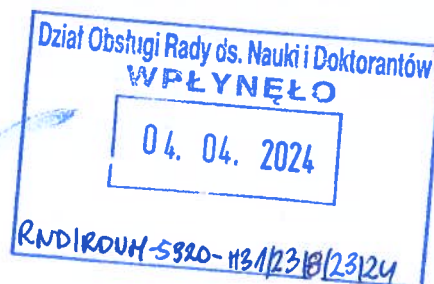
Recenzent:

Dr hab. n. med. Tadeusz Osadnik

Katedra i Zakład Farmakologii

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

41-808 Zabrze, ul. Jordana 38



Ocena całokształtu dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego dr n. med. Dominiki Klimczak-Tomaniak, pt. „Identyfikacja czynników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z uwzględnieniem chorych poddawanych transplantacji serca”

Rada Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Warszawskiego w dniu 20.12.2023 powołała mnie na członka komisji habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Pani doktor Dominice Klimczak-Tomaniak. Została mi przypisana funkcja recenzenta w ww. postępowaniu.

## 1. Życiorys naukowy i zawodowy Habilitantki

Pani dr Dominika Klimczak-Tomaniak ukończyła z wyróżnieniem studia medyczne w 2013 roku na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego uzyskując tytuł zawodowy lekarza. Tytuł specjalisty chorób wewnętrznych uzyskała w 2021 roku. W 2022 roku rozpoczęła specjalizację z kardiologii pod kierownictwem Pana Prof. dr hab. n. med. Marka Kucha w Katedrze i Klinice Kardiologii Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, w zespole Oddziałów Chorób Wewnętrznych, Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego. W latach 2015-2018 r. Pani dr Klimczak-Tomaniak realizując Granty Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego uzyskała

wyniki, które stanowiły podstawę jej rozprawy doktorskiej pt. mikroRNA i chemokina CXCL12 jako biomarkery powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”. Rozprawa doktorska, przygotowana pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. n. med. Marka Kucha i Pana dr Tomasza Pileckiego, została wyróżniona. Dodatkowo prowadzone przez habilitantkę badania zostały wyróżnione Nagrodą Zaufania „Złoty Otis” 2020 za debiut naukowy.

**Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.**

Cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego pt.: „Identyfikacja czynników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z uwzględnieniem chorych poddawanych transplantacji serca” składa się z pięciu zwartych tematycznie publikacji:

1. **Klimczak-Tomaniak D**, van den Berg VJ, Strachinaru M, Akkerhuis KM, Baart S, Caliskan K, Manintveld OC, Umans V, Geleijnse M, Boersma E, van Dalen BM, Kardys I. Longitudinal patterns of NT-proBNP, troponin T and CRP in relation to the dynamics of echocardiographic parameters in heart failure patient, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):1005-1012. doi: 10.1093/ehjci/jez242, IF 6,87; MEiN 140
2. **Klimczak-Tomaniak D**, Bouwens E, Schuurman AS, Akkerhuis KM, Constantinescu A, Brugts J, Westenbrink BD, van Ramshorst J, Germans T, Pączek L, Umans V, Boersma E, Kardys I. Temporal patterns of innate macrophage and neutrophil-related biomarkers are associated with clinical outcome in chronic heart failure patients *ESC Heart Fail*. 2020 Jun;7(3):1190-1200. doi: 10.1002/ehf2.12678, IF 4,41; MEiN 40
3. **Klimczak-Tomaniak D**, de Bakker M, Bouwens E, Akkerhuis KM, Baart S, Rizopoulos D, Mouthaan H, van Ramshorst J, Germans T, Constantinescu A, Manintveld O, Umans V, Boersma E, Kardys I. Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: a longitudinal, clinical investigation of 92 biomarkers (Bio-SHIFT Study), *Sci Rep* 2022 Feb 18;12(1):2795. doi: 10.1038/s41598-022-06698-3 IF 4,38; MEiN 140

4. **Klimczak-Tomaniak D**, Roest S, Brugts J, Caliskan K, Kardys I, Zijlstra F, Constantinescu A, van Kampen J, Manintveld OC. The association between cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy in the era of antiviral valganciclovir prophylaxis, *Transplantation*. 2020 Jul;104(7):1508-1518. doi: 10.1097/TP.0000000000003015, IF 4,94; MEiN 100
5. Publikacja 5. Roest S, Hesselink DA, **Klimczak-Tomaniak D**, Kardys I, Caliskan K, Brugts JJ, Maat APWM, Cizek M, Constantinescu AA, Manintveld OC, Incidence of End-Stage Renal Disease after Heart Transplantation and Effect of its Treatment on Survival, *ESC Heart Fail*. 2020 Apr;7(2):533-541. doi: 10.1002/ehf2.12585, IF 4,41; MEiN 40

Wszystkie prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej. W czterech publikacjach Habilitantka była pierwszym autorem. Łączna wartość współczynnika oddziaływania (impact factor) dla prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 25.23.

Wkład Habilitantki w wymienione prace naukowe charakteryzuje się zaangażowaniem na każdym etapie procesu badawczego. Udział Habilitantki jest wykazany, począwszy od etapu formułowania hipotez badawczych, opracowania koncepcji prac, stworzenia planów analiz, samodzielnej statystycznej analizie danych, aż po interpretację wyników i przygotowanie manuskryptów.

W swojej pracy naukowej Habilitantka skupia się na ważnym problemie medycznym jakim jest niewydolność serca. Uwzględniając prognozy dotyczące znacznego wzrostu częstości występowania niewydolności serca to schorzenie stanie się także w niedługim czasie istotnym problemem społecznym. Metody stratyfikacji ryzyka w niewydolności serca, pozwolą lepiej ocenić rokowanie pacjentów oraz zaplanować leczenie. Oprócz niewątpliwej korzyści dla chorego poprzez personalizację terapii może to także znaleźć odzwierciedlenie w wytycznych dla lekarzy medycyny pracy co z kolei może mieć pozytywne przełożenie na kwestie ekonomiczne związane z orzekaniem o niezdolności do pracy.

W pierwszej publikacji (*Klimczak-Tomaniak D. et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Sep 1;21(9):1005-1012*) Habilitantka wykazała, że seryjne oznaczanie NT-proBNP, koreluje z pogorszeniem funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej i prawej komory w ocenie echokardiograficznej, pomimo braku nasilenia objawów. Jest to bardzo ważny praktycznie

wniosek i uzasadnia celowość regularnego oznaczania NT-proBNP, u chorych z niewydolnością serca w praktyce klinicznej w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Jest to bardzo ważny wniosek, który podkreśla, że obecnymi metodami jesteśmy w stanie przewidzieć, że dojdzie do pogorszenia stanu pacjenta i nie możemy beczynie czekać na wystąpienie objawów klinicznych. Określenie „leczymy pacjenta a nie wynik” jest oczywiście dalej aktualne, jednak należy mieć na względzie, że zmiany w wynikach obecnie dostępnych badań wyprzedzają objawy, co należy uwzględnić w sposobie postępowania. W kolejnej pracy Habilitantka przeanalizowała oznaczane sekwencyjnie stężenia markerów związanych z funkcją makrofagów i neutrofilii u pacjentów z niewydolnością serca (*Klimczak-Tomaniak D. ESC Heart Fail. 2020 Jun;7(3):1190-1200*). Habilitantka wykazała, że zmiany w stężeniach białek CD163, TRAP, GRN, SPON1 i PGLYRP1 wyprzedzają wystąpienie punktu końcowego. Po potwierdzeniu wyników ww. pracy w innych kohortach, analizie porównawczej modeli predykcyjnych opartych o bardziej dostępne parametry oraz ocenie koszt-efektywności, tego typu oznaczenia w niedługiej przyszłości mogą stanowić istotne wsparcie dla decyzji klinicznych. W kolejnej publikacji (*Klimczak-Tomaniak D Sci Rep 2022 Feb 18;12(1):2795*), w oparciu o analizę 92 biomarkerów również w obrębie populacji z badania Bio-SHIFT, stosując metodę Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO), wybrano optymalny zestaw predyktorów złożonego punktu końcowego. Model oparty o 9 biomarkerów związanych z remodellingiem mięśnia sercowego, dysfunkcją śródbłonna, gospodarką żelazową, fibrylizacją i nieswoistą odpowiedzią immunologiczną charakteryzował się wysoką wartością predykcyjną (AUC – 0.88) dla wystąpienia punktu końcowego. Warto jednak zauważyć, że w tym modelu nie znalazło się żadne białko z poprzedniej publikacji (*Klimczak-Tomaniak D. ESC Heart Fail. 2020 Jun;7(3):1190-1200*), oznacza to, że przed implementacją takiego modelu do praktyki klinicznej wymagana jest jeszcze walidacja w innych kohortach. Kolejne dwie prace habilitantki dotyczą pacjentów po transplantacji serca (OHT). Pierwsza z prac (*Klimczak-Tomaniak D et. al. Transplantation 2020 Jul;104(7):1508-1518*) porusza problem waskulopatii przeszczepionego serca (OHT) – CAV (cardiac allograft vasculopathy), Habilitantka w oparciu o analizę dużej grupy pacjentów po OHT wykazała, że w grupie pacjentów, u których występowała infekcja CMV przełamująca profilaktykę antywirusową, częściej wystąpi CAV. Ostatnia praca (*ESC Heart Fail. 2020 Apr;7(2):533-541*) z cyklu publikacji porusza tematykę schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów po OHT. W pracy tej wykazano, że osoby po OHT ze schyłkową niewydolnością nerek miały lepsze rokowanie w przypadku transplantacji nerki niż w

przypadku stosowania terapii nerkozastępczej. Wnioski oparto o analizę bardzo dużej grupy pacjentów (n=614) poddanych OHT w Erasmus MC w latach 1984-2016. Powyższe prace stanowią bardzo istotny wkład naukowy w analizę rokowania w grupie pacjentów z niewydolnością serca oraz po pacjentów po OHT. Uważam, że w kontekście zapotrzebowania na coraz lepsze modele predykcyjne ww. prace będą miały również wymiar praktyczny.

## **2. Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.**

Pani dr n. med. Dominka Klimiczak-Tomaniak wykazała się aktywnością naukową realizowaną we współpracy z Erasmus MC, University Medical Center w Rotterdamie w zakresie badań nad wielonaczyniową chorobą wieńcową. Habilitantka w ramach stypendium Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej dołączyła do zespołu prof. Izabelli Kardys i Profesor Ericy Boersmy realizującej prospektywne badanie Bio-Shift (NCT01851538). W ramach współpracy z prof. Dimitris'em Rizopoulosem, Habilitantka opanowała także analizy danych przydatne w badaniach obserwacyjnych. W latach 2018-2019 odbyła szkolenie kliniczne w Heart Failure Unit, Erasmus MC, University Medical Center w Rotterdamie obejmujące leczenie zaawansowanej niewydolności serca. W oddziale realizowała jako główny badacz, badanie dotyczące rokowania po przeszczepieniu serca we współpracy z dr Olivierem C. Manintveledem. Pani doktor otrzymała też stypendium Naczelnej Izby Lekarskiej w ramach którego nawiązała współpracę z University Medical Center w Utrechcie, w którym podjęła pracę jako badacz w projekcie problematyki zespołu sercowo-nerkowego we współpracy z Prof. Hester M. Den Ruijter i Prof. Michiel'em L. Bots.

## **3. Ocena pozostałej aktywności naukowo badawczej**

### **a) Powikłania kardiologiczne związane z pogorszeniem funkcji nerek**

Jest to wartościowy dorobek naukowy, w którym Habilitantka podjęła problematykę związku rytmu dobowego ciśnienia tętniczego i ryzyka zgonu w przewlekłej chorobie nerek.

Publikacje Habilitantki z ww. tematyki:

1. **Klimczak-Tomaniak D**, Pilecki T, Żochowska D, Sieńko Damian, Janiszewski M, Kuch M, Pączek. Plasma miR-126-3p and neutrophil-to-lymphocyte ratio correlate with nocturnal blood pressure in chronic kidney disease patients, *J Hum Hypertens*. 2020 Mar;34(3):248-257. doi: 10.1038/s41371-019-0293-9, IF 3,14, MEiN 100
2. **Klimczak-Tomaniak D** [aut. koresp.], Pilecki T, Żochowska D, Sieńko D, Janiszewski M, Pączek L, Kuch M. CXCL12 in Patients with Chronic Kidney Disease and Healthy Controls: Relationships to Ambulatory 24-Hour Blood Pressure and Echocardiographic Measures. *Cardiorenal Med*. 2018;8(3):249-258. doi: 10.1159/000490396. Epub 2018 Jul 18, IF 2,21, MEiN 25
3. **Klimczak D**, Kuch M, Pilecki T, Żochowska D, Wirkowska A, Pączek L. MicroRNA-155 is upregulated among patients with chronic kidney disease and nocturnal hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2017 Dec;11(12):831-841.e4. doi: 10.1016/j.jash.2017.10.008. Epub 2017 Oct 28, IF 2,62, MEiN 25
4. **Klimczak-Tomaniak D**, Pędzich E, Rdzanek A, Kuca-Warnawin E, Apanel-Kotarska A, Bednarek A, Olesińska M, Grabowski M, Tomaniak M, Renal function is associated with endothelial dysfunction and increase in NT-proBNP in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome patients – pilot study. *Kardiologia Polska*, 2023, str.: 1-8, ahead of print, doi: 10.33963/v.kp.96937. IF 3,3, MEiN 100
5. **Klimczak-Tomaniak D**, Bots SH Hofstra L, Tulevski II, Verhaar MC, Onland-Moret C, Bots ML, den Ruijter H, Somsen GA, Vernooij RWM, Mildly impaired kidney function is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients in an outpatient cardiology clinic (w recenzji)

#### **b) Rola miRNA w chorobie sercowo-naczyniowej**

Habliantka obecnie realizuje badanie obserwacyjne pacjentów z niewydolnością serca (HF) ze współistniejącą cukrzycą i oceną stężeń miRNA w surowicy krwi. W tej pracy stwierdzono niższy poziom 13 z 179 analizowanych miRNA u pacjentów z HF z cukrzycą, związanych głównie z regulacją angiogenezy i apoptozy. Dodatkowo opublikowała prace poglądowe z pokrewnej tematyki w periodykach naukowych z listy filadelfijskiej.

Publikacje Habilitantki z ww. tematyki.

1. **Klimczak-Tomaniak D**, Haponiuk-Skwarlińska J, Kuch M, Pączek L. Crosstalk between microRNA and Oxidative Stress in Heart Failure: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 30;23(23):15013. doi: 10.3390/ijms232315013, IF 5,6 MEiN 140
2. Wrzosek M, Hojka-Osińska A, **Klimczak-Tomaniak D**, Żarek-Starzewska AK, Dyrła W, Rostek-Bogacka M, Wróblewski M, Kuch M, Kucia M. Identification of cardiac-related serum miRNA in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: Preliminary report. *Adv Clin Exp Med.* 2023 Jan;32(1):125-130.
3. **Klimczak D**, Jażdżewski K, Kuch M. Regulatory mechanisms in arterial hypertension: role of microRNA in pathophysiology and therapy. *Blood Press.* 2017;26:2-8. doi: 10.3109/08037051.2016.1167355, IF 2,11, MEiN 30
4. **Klimczak D**, Pączek L, Jażdżewski K, Kuch M. MicroRNAs: powerful regulators and potential diagnostic tools in cardiovascular disease, *Kardiologia Pol.* 2015; 73:1-6. IF 0,87, MEiN 15

#### c) Stan zapalny w ostrych zespołach wieńcowych

Z tego obszaru tematycznego Habilitantka opublikowała dwie prace – jedną pogładową podsumowującą rolę wisfatyny, łożyskowego czynnika wzrostu i fraktalkiny w patogenezie zawału serca bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Druga praca, aktualnie w recenzji, to praca oryginalna dotycząca ekspresji genów inflamasomów u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Publikacje Habilitantki z ww. tematyki:

1. Stangret A, Dykacz W, Jabłoński K, Wesołowska A, **Klimczak-Tomaniak D**, Kochman J, Tomaniak M, The cytokine trio - visfatin, placental growth factor and fractalkine – and their role in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2023, DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.08.009, IF 13, MEiN 140.
2. Haponiuk-Skwarlińska J, Janiszewski M, Bujko K, Franczak S, Makulec G, Ciurla M, Antoniak A, Paluch K, Jańczak J, Skrobucha A, Chmielewski M, Lewandowski A,



Modzelewski M, Kucia M, Kuch M, Klimczak-Tomaniak D, Inflammasome activation dynamics within the first 24 hours in patients treated with PCI for myocardial infarction is influenced by the age of patients – preliminary report (w recenzji)

Pozostałe obszary tematyczne w których Habilitantka może pochwalić się dorobkiem naukowym to: a) Funkcja płytek krwi i leczenie przeciwplatek w ostrych zespołach wieńcowych (IF-12.6, MEiN – 340), b) interakcje sercowo-wątrobowe w niewydolności serca (praca w recenzji), c) Związek pomiędzy COVID-19 a chorobami sercowo-naczyniowymi (IF-2.1, MEiN – 240). Z uwagi na wysoką pozycję w gronie autorów rola Habilitantki w ww. pracach była najpewniej wiodąca.

Dodatkowo, Habilitantka jest autorką lub współautorką licznych streszczeń zjazdowych, których tematyka obejmowała ocenę ryzyka w przewlekłej HF w oparciu o różne biomarkery oraz rolę układu immunologicznego w nadciśnieniu tętniczym. Innymi poruszonymi tematami był związek dynamiki zmian parametrów funkcji wątroby z rokowaniem pacjentów z przewlekłą HF, związek miRNA z opornym nadciśnieniem tętniczym w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a nawet miejsce nowoczesnych terapii w leczeniu pacjentów z amyloidozą serca.

#### **Parametryczna ocena dorobku naukowego.**

Dorobek naukowy Habilitantki sumarycznym IF- 80,605 (MEiN = 1850). Liczba cytowań (bez autocytowań) – 143, Indeks Hirsha - 8. Dorobek naukowy Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych to 69,074 IF (MEiN=1700). Dorobek uznają za znaczący.

#### **6. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę i sztukę.**

Habilitantka prowadziła zajęcia dydaktyczne dla studentów różnych kierunków na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym stosując innowacyjne metody dydaktyczne. W 2017 roku ukończyła kurs prowadzenia zajęć z zastosowaniem metod symulacji. Współpracowała z Uniwersytetem w Groningen w ramach programu MEiN „Mistrzowie dydaktyki” doskonaląc swój warsztat dydaktyczny. Pełniła funkcję promotora pomocniczego dla trzech doktorantów oraz funkcję opiekuna Minigrantów Studenckich. Zaangażowanie w dydaktykę odzwierciedla



też prowadzenie cyklu szkoleniowego „Środy Statystyczne” mającego na celu przybliżenie studentom niezbędnych narzędzi statystycznych, co potwierdza jej zaangażowanie w rozwój dydaktyczny i naukowy młodych badaczy.

Habilitantka od 2022 do 2023 roku pełniła funkcję koordynatora pilotażowego programu Krajowej Sieci Kardiologicznej w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim, we współpracy z Narodowym Instytutem Kardiologii. W latach 2019–2022 była Członkiem Zarządu Klubu Młodych Nefrologów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego oraz reprezentantką na forum Young Nephrologists Platform European Renal Association w latach 2020–2022. Od 2016 do 2018 roku zajmowała stanowisko przedstawiciela doktorantów w Radzie II-go Wydziału Lekarskiego WUM, była także członkiem wydziałowych komitetów i komisji konkursowych. Od 2015 roku pełni funkcję II Sekretarza Redakcji czasopisma "Medycyna Faktów". W dziedzinie popularyzacji nauki Habilitantka może pochwalić się współautorstwem rozdziału w podręczniku "Fizjologia serca" (2019) oraz rozdziałów w monografii "Stem Cells in Heart Failure: Future Perspective" (2023) i podręczniku "Diagnostyka nadciśnienia tętniczego" (2018). Działalność organizacyjna Habilitantki szczególnie w kontekście obciążenia czasowego związanego z pracą naukową oraz działalnością kliniczną należy ocenić bardzo wysoko.

## **7. Otrzymane nagrody i stypendia.**

Habilitantka wykazała się znacznymi osiągnięciami na przestrzeni lat, zdobywając liczne nagrody i granty. Wśród najważniejszych należy wymienić Nagrodę Zaufania „Złoty Otis” za debiut naukowy w 2020 roku, stypendium Naczelnej Rady Lekarskiej w 2019 roku oraz stypendium programu PROM Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej w 2018 roku. Dodatkowo, w latach 2015-2018, była laureatką Stypendium Rektora WUM dla najlepszych doktorantów oraz otrzymała Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Jej prace naukowe były wielokrotnie wyróżniane na konferencjach.

## **Wniosek końcowy.**

Osiągnięcia naukowo-badawcze Habilitantki, w tym osiągnięcie naukowe pt.: „Identyfikacja czynników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z uwzględnieniem chorych poddawanych transplantacji serca”, stanowią znaczny wkład autorki

w badania naukowe z zakresu kardiologii. Pani dr n. med. Dominika Klimczak Tomaniak może pochwalić się także działalnością organizacyjną i popularyzującą naukę. Osiągnięcia Pani dr n. med. Dominiki Klimczak-Tomaniak spełniają zawiązką kryteria stawiane osobom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, określone w art. 219 ust 1 pkt 2 i 3 ust. Z dn. 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz 742 z późn. zm.). W związku z tym moja ocena osiągnięć naukowo-badawczych Pani dr n. med. Dominiki Klimczak-Tomaniak jest pozytywna. Wnoszę o dopuszczenie Pani dr n. med. Dominiki Klimczak-Tomaniak do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Wnoszę również o wyróżnienie rozprawy habilitacyjnej.