



Rekrutacja do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej

Recruitment to the Doctoral School of Translational Medicine

1. Promotor (Supervisor):

Imię i nazwisko, tytuł naukowy / Full name and academic title.

Michał Mączewski, dr hab. n. med.

2. Adres e-mail promotora (Supervisor's email):

Służbowy adres e-mail / Official email address.

michal.maczewski@cmkp.edu.pl

3. Promotor pomocniczy (jeśli dotyczy) (Auxiliary supervisor, if applicable):

Imię i nazwisko oraz tytuł naukowy / Full name and academic title.

Aleksandra Paterek, dr n. med.

4. Jednostka naukowa (Research unit):

Nazwa Zakładu lub Kliniki / Name of the department or institute.

Zakład Fizjologii Klinicznej

5. Tytuł projektu (angielski) (Project title – English):

Pełny tytuł projektu w języku angielskim / Full project title in English.

Remodeling of Epicardial Adipose Tissue as a Trigger of Right Ventricular Failure in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

6. Tytuł projektu (polski) (Project title – Polish):

Pełny tytuł projektu w języku polskim / Full project title in Polish.

Przebudowa tłuszczu nasierdziowego jako czynnik wyzwalający niewydolność prawej komory serca w przebiegu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

7. Dyscyplina naukowa (Scientific discipline):

Np. nauki medyczne, biologia medyczna, nauki weterynaryjne itd. / e.g., medical sciences, medical biology, veterinary sciences.

nauki medyczne

8. Opis projektu po polsku i angielsku (Project description in polish and english):

Opis planowanych badań – cele, znaczenie, kontekst. Max 800 znaków. / Summary of planned research – aims, significance, context. Max 800 characters.

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is frequently complicated by right ventricular (RV) failure, which is associated with poor prognosis, particularly in patients requiring left ventricular assist device (LVAD) implantation. Despite its clinical importance, the mechanisms responsible for RV failure remain poorly understood, limiting the development of effective diagnostic tools and targeted therapies.

This project aims to investigate whether inflammatory remodeling of epicardial adipose tissue (EAT) surrounding the right ventricle contributes directly to the development of RV dysfunction and failure in patients with HFrEF. The central hypothesis is that pathological



changes in RV EAT promote inflammation and fibrosis within the adjacent myocardium through paracrine signaling, ultimately impairing RV contractile function.

The project builds upon previous work demonstrating that EAT surrounding the left ventricle undergoes profound remodeling in HFrEF, characterized by reduced adipocyte size, increased inflammatory cell infiltration, and altered secretory activity. These changes can be detected non-invasively using computed tomography (CT), where inflamed EAT exhibits increased radiographic density. Preliminary studies have also shown activation of inflammatory and profibrotic pathways within the failing right ventricle and identified increased secretion of inflammatory mediators by remodeled EAT. Together, these findings suggest that RV EAT may represent an active contributor to disease progression rather than a passive fat depot.

The project has three major objectives. First, it will determine whether RV EAT undergoes inflammatory remodeling in HFrEF and whether these changes can be quantified using CT imaging. Second, it will evaluate whether RV EAT volume and CT-derived density predict the development of RV failure following LVAD implantation. Third, it will identify the molecular and cellular mechanisms through which remodeled RV EAT promotes myocardial fibrosis, inflammation, and functional deterioration.

The study will include 80 patients with end-stage HFrEF undergoing LVAD implantation, who will undergo preoperative CT imaging and serial echocardiographic assessment of RV function before surgery and during follow-up. In addition, tissue samples from 30 failing human hearts and 30 non-failing donor hearts, already available in the institutional Heart Tissue and Cell Bank, will be analyzed.

A comprehensive multidisciplinary approach will combine advanced cardiac imaging with histology, immunohistochemistry, spatial proteomics, single-nucleus RNA sequencing (snRNA-seq), and functional in vitro experiments. RV EAT will be examined for adipocyte morphology, immune cell infiltration, and transcriptional changes, while RV myocardium will be analyzed for fibrosis, cardiomyocyte remodeling, vascular density, fibroblast activation, and gene expression. Functional studies will expose human cardiac fibroblasts, engineered three-dimensional cardiac microtissues, and living human myocardial slices to secretomes derived from healthy and remodeled EAT to directly assess their effects on fibrosis, contractility, and angiogenesis.

Transcriptomic datasets will be analyzed using state-of-the-art bioinformatics pipelines to identify differentially expressed genes, activated signaling pathways, and cellular interactions responsible for RV remodeling. Statistical analyses will correlate imaging findings with molecular alterations and clinical outcomes.

The expected outcome is a comprehensive understanding of the role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of right ventricular failure. The project may establish CT-derived EAT characteristics as novel biomarkers for predicting RV dysfunction and provide mechanistic evidence supporting EAT as a therapeutic target. Ultimately, these findings could facilitate the development of innovative treatment strategies aimed at modulating epicardial adipose tissue using currently available metabolic therapies, such as GLP-1 receptor agonists or SGLT2 inhibitors, thereby improving outcomes for patients with advanced heart failure.



Niewydolność prawej komory (PK) jest jednym z najpoważniejszych powikłań niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF), szczególnie u chorych wymagających wszczepienia urządzenia do mechanicznego wspomagania lewej komory (LVAD). Mimo jej istotnego wpływu na rokowanie mechanizmy prowadzące do rozwoju niewydolności PK pozostają słabo poznane, co ogranicza możliwości wczesnej diagnostyki i skutecznego leczenia.

Celem projektu jest zweryfikowanie hipotezy, że przebudowa zapalna tłuszczu nasierdziowego (epicardial adipose tissue, EAT) pokrywającego prawą komorę odgrywa aktywną rolę w rozwoju niewydolności PK poprzez indukcję procesów zapalnych i włóknienia mięśnia sercowego. Zakłada się, że zmieniony chorobowo EAT oddziałuje na sąsiadujący mięsień serca za pośrednictwem wydzielanych mediatorów biologicznych, prowadząc do pogorszenia funkcji skurczowej prawej komory.

Projekt opiera się na wcześniejszych badaniach zespołu, które wykazały, że EAT otaczający lewą komorę ulega charakterystycznej przebudowie w przebiegu HFrEF. Zmiany te obejmują zmniejszenie rozmiarów adipocytów, nasilony naciek komórek zapalnych oraz zmieniony profil wydzielniczy tkanki tłuszczowej i mogą być nieinwazyjnie oceniane za pomocą tomografii komputerowej poprzez analizę gęstości EAT. Wstępne wyniki wskazują również na aktywację szlaków zapalnych i prowłóknieniowych w niewydolnej prawej komorze oraz zwiększoną produkcję mediatorów prozapalnych przez przebudowany EAT.

Projekt ma trzy główne cele badawcze. Po pierwsze, określić, czy EAT otaczający prawą komorę ulega przebudowie zapalnej w przebiegu HFrEF oraz czy zmiany te można wykrywać metodą tomografii komputerowej. Po drugie, ocenić, czy objętość i gęstość EAT stanowią predyktory rozwoju niewydolności PK po implantacji LVAD. Po trzecie, wyjaśnić molekularne i komórkowe mechanizmy, dzięki którym przebudowany EAT indukuje włóknienie, stan zapalny i dysfunkcję mięśnia prawej komory.

Badanie obejmie 80 pacjentów ze schyłkową HFrEF kwalifikowanych do implantacji LVAD, u których wykonana zostanie tomografia komputerowa oraz seryjna ocena funkcji PK metodą echokardiografii. Dodatkowo analizie poddanych zostanie 30 niewydolnych oraz 30 zdrowych ludzkich serc znajdujących się w Banku Tkanek i Komórek Serca.

W projekcie wykorzystane zostaną nowoczesne metody obejmujące analizę obrazów TK, badania histologiczne i immunohistochemiczne, proteomikę przestrzenną, sekwencjonowanie RNA pojedynczych jąder komórkowych (snRNA-seq) oraz badania funkcjonalne in vitro. Ocenione zostaną cechy morfologiczne EAT, nacieki komórek zapalnych, ekspresja genów oraz zmiany zachodzące w mięśniu prawej komory, w tym włóknienie, przebudowa kardiomiocytów, aktywacja fibroblastów i zmiany unaczynienia. Dodatkowo sekretem zdrowego i przebudowanego EAT zostanie wykorzystany do hodowli ludzkich fibroblastów serca, trójwymiarowych mikrokanek oraz żywych skrawków mięśnia sercowego w celu bezpośredniej oceny jego wpływu na kurczliwość, włóknienie i angiogenezę.



Oczekiwanym rezultatem projektu jest lepsze poznanie roli tłuszczu nasierdziowego w patogenezie niewydolności prawej komory. Wyniki mogą doprowadzić do opracowania nowych biomarkerów opartych na analizie TK oraz wskazać EAT jako nowy cel terapeutyczny. W dalszej perspektywie projekt może przyczynić się do rozwoju terapii ukierunkowanych na modulację tłuszczu nasierdziowego, z wykorzystaniem leków metabolicznych, takich jak agoniści receptora GLP-1 czy inhibitory SGLT2, co może poprawić rokowanie pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca.

10. Wybrana literatura (Relevant literature):

Do 3 pozycji: autorzy, tytuł, czasopismo, rok, DOI/link. / Up to 3 items: authors, title, journal, year, DOI/link.

Mączewski M, Załęska-Kocięcka M, Nowakowski M, Mazuruk M, Nogajski Ł, Czerwińska H, *et al.* (2026). Epicardial fat remodeling in end-stage heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Diabetology* In Press (doi: 10.1186/s12933-026-03106-2).

Michałowska I, Mączewski M, Nowakowski M, Nogajski Ł, Surzykiewicz M, Załęska-Kocięcka M, *et al.* (2025). Left ventricular epicardial fat signature in end-stage heart failure with reduced ejection fraction. *JACC: Heart Failure* 13: 102647.

Nogajski Ł, Mazuruk M, Kacperska M, Kurpias M, Mączewski M, Nowakowski M, *et al.* (2024). Epicardial fat density obtained with computed tomography imaging - more important than volume? *Cardiovascular Diabetology* 23: 389.

11. Wymagania wobec kandydatów (Candidate requirements):

Wykształcenie, umiejętności itd. / Education, skills.

Ukończony co najmniej 4 rok studiów medycznych lub licencjat z biologii lub nauk pokrewnych. Znajomość patofizjologii niewydolności serca, umiejętność oceny badań obrazowych serca, umiejętność przygotowania materiału i wykonania podstawowych analiz histologicznych.

12. Wysokość stypendium (Scholarship amount):

Podział na lata 1–2 i 3–4 / Specify years 1–2 and 3–4.

13. Liczba dostępnych miejsc (Number of positions available):

Liczba doktorantów planowanych do rekrutacji / Planned number of PhD positions.