

AUTOREFERAT



dr n. med. Kaja Kasarello

Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 2023

1. IMIĘ I NAZWISKO.

Imię i nazwisko: Kaja Maria Kasarełło

Stanowisko: adiunkt

Zatrudnienie: Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Banacha 1b, 02-097 Warszawa

Telefon: (0-22) 116-61-13

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.

2005 – uzyskanie tytułu licencjata, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Tytuł pracy licencjackiej: „Zastosowanie olejków eterycznych w medycynie – przeciwzapalne działanie olejku z drzewa herbacianego u myszy.”

Promotor pracy licencjackiej: dr Paweł Majewski

2007 – uzyskanie tytułu magistra, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Tytuł pracy magisterskiej: „Mechanizm immunomodulującego działania olejku z drzewa herbacianego podczas reakcji zapalnej otrzewnej u myszy.”

Promotor pracy magisterskiej: dr Paweł Majewski

2014 – uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ antygenów mieliny podawanych drogą pokarmową na zmiany neurologiczne i neuroimmunologiczne w modelu zwierzęcym stwardnienia rozsianego.”

Promotor: prof. dr hab. Andrzej W. Lipkowski

Recenzenci: prof. dr hab. Jolanta H. Kotlińska

prof. dr hab. Grażyna Korczak-Kowalska

3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH.

2007 – 2008 – specjalista, Zakład Neuropeptydów, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk

2008 – 2013 – studia doktoranckie, Zakład Neuropeptydów, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk

2013 – 2014 – specjalista, Zakład Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk

2014 – 2016 – asystent badawczo-dydaktyczny, Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2016 – obecnie – adiunkt badawczo-dydaktyczny, Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.).

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Mechanizmy działania terapii stwardnienia rozsianego w modelu zwierzęcym.”

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

Kasarello K [autor korespondencyjny], Jesion A, Tyszkowska K, Matusik K, Czarzasta K, Wrzesień R, Cudnoch-Jędrzejewska A. Effect of dimethyl fumarate on heme oxygenase-1 expression in experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Folia Neuropathol.* 2017;55(4):325-332. doi: 10.5114/fn.2017.72394.

Praca oryginalna, **IF 1,345**; punktacja **MEiN 20**

Wkład: uczestniczyłam w opracowaniu koncepcji i założeń badania, zaplanowaniu doświadczeń, wykonaniu doświadczeń z użyciem zwierząt doświadczalnych (indukcja EAE, oceny stanu klinicznego choroby, izolacja tkanek od zwierząt), analizie zebranego materiału (metodą ELISA i real-time PCR), zebraniu, analizie i interpretacji danych (masa ciała zwierząt, stan kliniczny zwierząt, wyniki analiz metodą ELISA i real-time PCR), przygotowaniu manuskryptu i ostatecznej wersji pracy.

Kasarello K, Snarski E, Sulejczak D, Ciesielski T, Wiśniewska A, Wrzesień R, Cudnoch-Jędrzejewska A. Post Transplantation Cyclophosphamide Improves Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Animal Model of Multiple Sclerosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2021 Jun 28;69(1):17. doi: 10.1007/s00005-021-00619-4.

Praca oryginalna, **IF 3,831**; punktacja **MEiN 140**

Wkład: uczestniczyłam w opracowaniu koncepcji i założeń badania, zaplanowaniu doświadczeń, wykonaniu doświadczeń z użyciem zwierząt doświadczalnych (indukcja EAE,

ocena stanu klinicznego choroby, podawanie cyklofosfamidu, wyizolowanie szpiku kostnego od dawców, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych biorcom, izolacja tkanek od zwierząt), zebraniu, analizie i interpretacji danych (masa ciała zwierząt, stan kliniczny zwierząt, wyniki analiz histopatologicznych), przygotowaniu manuskryptu i ostatecznej wersji pracy.

Kasarello K [autor korespondencyjny], Seta M, Sulejczak D, Snarski E, Cudnoch-Jędrzejewska A. Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Post-Transplantation Cyclophosphamide on the Microglia Phenotype in Rats with Experimental Allergic Encephalomyelitis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2023 Mar 24;71(1):10. doi: 10.1007/s00005-023-00675-y.

Praca oryginalna, **IF 3,831**; punktacja **MEiN 140**

Wkład: uczestniczyłam w opracowaniu koncepcji i założeń badania, zaplanowaniu doświadczeń, analizie zebranego materiału (metodą ELISA, real-time PCR, metodą immunofluorescencyjną przy użyciu mikroskopu konfokalnego), zebraniu, analizie i interpretacji danych (wyniki analiz metodą ELISA i real-time PCR, wyniki analiz histopatologicznych i immunofluorescencyjnych), przygotowaniu manuskryptu i ostatecznej wersji pracy.

Kasarello K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Czlonkowski A, Mirowska-Guzel D. Mechanism of action of three newly registered drugs for multiple sclerosis treatment. Pharmacol Rep. 2017 Aug;69(4):702-708. doi: 10.1016/j.pharep.2017.02.017.

Praca poglądowa, **IF 2,787**, punktacja **MEiN 25**

Wkład: uczestniczyłam w zbieraniu i analizie piśmiennictwa, współtworzeniu manuskryptu i ostatecznej wersji pracy.

Kasarello K, Mirowska-Guzel D. Anti-CD52 Therapy for Multiple Sclerosis: An Update in the COVID Era. Immunotargets Ther. 2021 Jul 7;10:237-246. doi: 10.2147/ITT.S240890.

Praca poglądowa, IF -, punktacja MEiN 100

Wkład: uczestniczyłam w zbieraniu i analizie piśmiennictwa, współtworzeniu manuskryptu i ostatecznej wersji pracy.

4.3. Sumaryczny Impact Factor i punktacja MEiN publikacji w osiągnięciu:

IF: 11,794

Punkty MEiN: 425

4.4. Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Wstęp:

Stwardnienie rozsiane (SM, sclerosis multiplex), jest chorobą neurodegeneracyjną o podłożu autoimmunologicznym (1). Celem ataku układu odpornościowego jest otoczka mielinowa wypustek aksonalnych neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), co w efekcie prowadzi do spowolnienia i przerwania przewodnictwa nerwowego w OUN. Zaburzone przewodnictwo nerwowe jest przyczyną postępującej niesprawności fizycznej pacjentów (2). Etiologia choroby nadal pozostaje niepoznana, jednak postuluje się udział czynników genetycznych, środowiskowych i infekcyjnych. Najczęściej wskazywanymi są niedobór witaminy D, infekcja wirusem Epstein-Barr (EBV), otyłość i palenie tytoniu (3).

Dane epidemiologiczne opublikowane przez Międzynarodową Federację Stwardnienia Rozsianego (MSIF, Multiple Sclerosis International Federation) wskazują, iż na świecie na SM choruje około 2,8 miliona osób. Średni wiek zachorowania wynosi 32 lata, a więc jest to choroba dotykająca młode dorosłe osoby. W rzadszych przypadkach do zachorowania dochodzi w dzieciństwie lub starszym wieku. Ponad dwukrotnie częściej na SM chorują kobiety. Globalnie, SM występuje częściej w krajach oddalonych od równika (mniejsza ekspozycja na

światło słoneczne) i w krajach rozwiniętych, co jednak może być związane z dostępnością do narzędzi diagnostycznych, zbieraniem danych epidemiologicznych czy z zamożnością danego kraju (4). Liczbę chorych na SM osób w Polsce szacuje się na 50000 (Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, ptsr.org.pl).

Stwardnienie rozsiane diagnozowane jest na podstawie kryteriów McDonalda. Najistotniejsze jest potwierdzenie rozsiania objawów w czasie (rzuty choroby) i w przestrzeni (leżje widoczne w obrazowaniu mózgu). W większości przypadków postawienie diagnozy poprzedzone jest wystąpieniem klinicznie izolowanego syndromu (CIS, clinically isolated syndrome), który jednak nie u wszystkich pacjentów rozwinię się w SM (5).

Wyróżnia się 4 podstawowe warianty SM: rzutowo remisyjne SM (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis), wtórnie postępujące (SPMS, secondary-progressive MS), pierwotnie postępujące (PPMS, primary-progressive MS). U około 85% pacjentów diagnozowana jest rzutowo remisyjna postać SM. W jej przebiegu rzuty choroby rozdzielone są okresami remisji, podczas których objawy mogą całkowicie ustąpić. Po około 10-15 latach RRMS u większości chorych przekształca się w formę wtórnie postępującą, w której postęp choroby jest ciągły, bez okresów remisji. U około 15% pacjentów diagnozowane jest pierwotnie postępujące SM, w którym od początku obserwowany jest postęp choroby bez okresów remisji. Ten typ choroby diagnozowany jest zazwyczaj u osób po 40 roku życia i występuje z równą częstotliwością u kobiet i mężczyzn (6–8).

Patomechanizm choroby opiera się na obecności autoreaktywnych limfocytów T CD4+, ale także i B (1,9), skierowanych przeciwko białkom mieliny, takim jak zasadowe białko mieliny (MB, myelin basic protein), białko proteolipidowe (PLP, proteolipid protein) czy glikoproteina oligodendrocytów (MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein) (10). Autoreaktywne limfocyty ulegają błędnej aktywacji na obwodzie, i po przejściu przez barierę krew-mózg na teren OUN ulegają ponownej aktywacji przez komórki prezentujące antygen gdzie rozpoczynają reakcję zapalną skierowaną przeciwko mielinie (7). Aktywowane limfocyty T wydzielają mediatory zapalne (cytokiny, chemokiny), które prowadzą do aktywacji lokalnych komórek odpornościowych, takich jak mikroglej, a także działają jako chemoatraktanty mające na celu zrekrutować do miejsca toczącej się reakcji zapalnej komórki odpornościowe krążące we krwi. (11). Obecny w miejscu toczącej się reakcji zapalnej mikroglej a także infiltrowane z krwi makrofagi są istotnym elementem neurodegeneracji obserwowanej w przebiegu MS. Komórki te wydzielają prozapalne cytokiny, wolne rodniki tlenowe, które w sposób niespecyficzny niszczą otaczającą tkankę doprowadzając również do śmierci neuronów (12–

14). Istotną rolę w patomechanizmie MS odgrywają również cytotoksyczne limfocyty T CD8+, o aktywności prowadzącej do uszkodzenia komórek oraz limfocyty B, które wytwarzają przeciwciała skierowane przeciwko białkom mieliny i prowadzące do jej niszczenia (1,11,14). W przebiegu stwardnienia rozsianego dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy mechanizmami pro- i przeciwzapalnymi, między innymi pomiędzy limfocytami Th1 a Th2, a także do upośledzenia funkcji regulatorowych limfocytów T (Treg), w normalnych warunkach odpowiedzialnych za hamowanie nadmiernej aktywności prozapalnej. Istotną rolę pełnią też limfocyty Th17, o działaniu prozapalnym (14–16).

Nieznajomość dokładnej przyczyny choroby a także zaangażowanie zarówno mechanizmów odporności wrodzonej jak i nabytej w podłoże patologiczne SM sprawia, że choroba jak dotąd pozostaje nieuleczalna. Najistotniejszym celem terapeutycznym jest zahamowanie bądź modyfikacja aktywności układu odpornościowego, prowadzącej do neurodegeneracji (3). U pacjentów stosuje się również leczenie objawowe mające na celu łagodzić symptomy SM takie jak męczliwość, zaburzenia motoryczne (zaburzenia równowagi, spastyczność mięśni, słabość mięśni), zaburzenia widzenia, zaburzenia funkcji pęcherza moczowego, zaburzenia poznawcze i zaburzenia nastroju (17).

Terapie stwardnienia rozsianego, nazywane terapiami modyfikującymi chorobę (DMT, disease modifying therapy) dzielą się na terapie immunosupresyjne i immunomodulujące. Terapie te mają na celu zmniejszyć intensywność rzutów choroby, wydłużyć czas pomiędzy rzutami, zmniejszyć ilość zmian widocznych w obrazowaniu mózgu czy poprawić status niepełnosprawności pacjenta (18,19). W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie związane jest z zastosowaniem przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) w leczeniu SM (20). Terapie różnią się skutecznością ale też i bezpieczeństwem, gdzie zazwyczaj wraz ze skutecznością rośnie ryzyko cięższych działań niepożądanych. Różne są też drogi podania (iniekcje, podanie doustne, wlewy dożylnie) jak i częstotliwość (od podań codziennych do nawet co kilka miesięcy) (3,18). Większość dostępnych terapii stosowanych jest u pacjentów z rzutowo remisyjną postacią choroby. Leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do pacjenta i modyfikowane w razie niskiej skuteczności bądź wystąpienia nasilonych działań niepożądanych (17).

Badania przedkliniczne mające na celu opracowanie nowych terapii stwardnienia rozsianego prowadzi się głównie z użyciem modeli wywoływanych u zwierząt laboratoryjnych. Najczęściej stosowanym modelem SM jest alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (EAE, experimental allergic encephalomyelitis). Choroba ta jest wywoływana poprzez

podskórne podanie zwierzęciu mieszaniny immunizacyjnej, składającej się z antygenów mieliny oraz adjuwantu. Podanie mieszaniny skutkuje wywołaniem stanu zapalnego ukierunkowanego na antygeny mieliny, co naśladuje mechanizm stwardnienia rozsianego (21). Model ten jest stosowany do badań nad terapiami hamującymi/ modulującymi działanie układu odpornościowego, ale też nad samym patomechanizmem SM (22,23).

Celem cyklu publikacyjnego było poszerzenie wiedzy o mechanizmach działania terapii stwardnienia rozsianego w modelu zwierzęcym, alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego.

Cykl publikacyjny składa się z pięciu prac, trzech oryginalnych, i dwóch przeglądowych.

Publikacja 1.

Kasarello K [autor korespondencyjny], Jesion A, Tyszkowska K, Matusik K, Czarzasta K, Wrzesień R, Cudnoch-Jedrzejewska A. Effect of dimethyl fumarate on heme oxygenase-1 expression in experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Folia Neuropathol.* 2017;55(4):325-332. doi: 10.5114/fn.2017.72394.

W niniejszej publikacji przedstawione zostały wyniki dotyczące mechanizmu działania fumaranu dimetylu (DMF, dimethyl fumarate) w zwierzęcym modelu SM – EAE.

DMF, wcześniej stosowany z powodzeniem w leczeniu łuszczycy, w czasie przygotowania projektu był niedawno zatwierdzonym terapeutycznym do stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego jako środek doustny. DMF jest związkiem przeciwzapalnym o dość szerokim zakresie działania, jednak postuluje się, że główny mechanizm działania opiera się na działaniu antyoksydacyjnym. DMF aktywuje czynnik transkrypcyjny Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) odpowiedzialny za syntezę enzymów antyoksydacyjnych II fazy, takich jak np. oksygenaza hemowa-1 (HO-1, hem oxygenase-1). Enzymy antyoksydacyjne odpowiadają za zmiatanie wolnych rodników, które produkowane w nadmiarze mogą doprowadzać do niszczenia tkanki objętej zapaleniem. Dlatego też stres oksydacyjny towarzyszący przewlekłym stanom zapalnym, tak jak w przebiegu SM, może być odpowiedzialny za neurodegenerację. W organizmie czynnikiem aktywującym czynnik transkrypcyjny Nrf2 są wolne rodniki tlenowe.

Celem badań opisanych w niniejszej publikacji było zbadanie wpływu DMF na przebieg EAE w objawowej fazie choroby, a także zaangażowania mechanizmów antyoksydacyjnych w przebieg choroby. W tym celu zbadano poziom (metodą ELISA) i ekspresję mRNA (metodą real-time PCR) jednego z enzymów antyoksydacyjnych II fazy – HO-1 w mózgu zwierząt z wywołanym EAE, którym podawano DMF. Zmiany analizowane były w tkankach wyizolowanych od zwierząt uśmierconych na początku objawów EAE (10 dzień po wywołaniu EAE), w szczycie objawów EAE (14 dzień po wywołaniu EAE) i pod koniec fazy objawowej EAE (21 dzień po wywołaniu EAE).

Badania przeprowadzone zostały u młodych, dorosłych samic szczura szczepu Lewis u których w dniu 0 wywołano chorobę poprzez podskórne podanie mieszaniny immunizacyjnej zawierającej 20% homogenat całego rdzenia kręgowego kawy domowej w buforowanej soli fizjologicznej (PBS, phosphate buffered saline) jako źródła antygenów mieliny i kompletny adjuwant Freund'a. Zwierzętom z grupy doświadczalnej podawano dożołądkowo od 3 dnia po wywołaniu EAE dwa razy dziennie DMF (15mg/kg) lub nośnik, do zakończenia doświadczenia. U zwierząt od momentu wystąpienia objawów klinicznych (10 dzień po wywołaniu EAE) oceniany był stan niesprawności fizycznej (skala 0-5, gdzie 0 - brak objawów, 5 - śmierć). Kontrolę stanowiły zwierzęta zdrowe nieleczone, otrzymujące nośnik lub otrzymujące DMF oraz zwierzęta z wywołanym EAE, nieleczone.

W przedstawionym badaniu nie zaobserwowano istotnego wpływu podania DMF na objawy kliniczne obserwowane u zwierząt. Podobny wynik uzyskali badacze w analogicznych doświadczeniach u szczurów Dark Agouti i myszy C57/BL6 (24,25).

Analiza poziomu białka HO-1 i ekspresji mRNA dla HO-1 w przebiegu EAE wykazała, że tylko we wczesnej fazie objawowej (10 dzień po wywołaniu EAE) widoczne są istotne różnice w poziomie i ekspresji HO-1 po podaniu DMF. Zaobserwowano wzrost poziomu białka [EAE vs EAE+DMF; $p < 0,05$] i spadek ekspresji mRNA HO-1 [EAE vs EAE+DMF; $p \leq 0,05$]. W szczycie objawów i pod koniec fazy objawowej zmiany nie były obserwowane. Najprawdopodobniej wskazuje to na zaangażowanie DMF w regulację produkcji enzymów antyoksydacyjnych II fazy we wczesnych etapach rozwoju EAE, przed wystąpieniem objawów klinicznych. Inni badacze (26) obserwowali zmianę ekspresji HO-1 także w późniejszej fazie (15 dzień po wywołaniu EAE) EAE, lecz stosowana przez nich dawka DMF była znacznie wyższa (100mg/kg/dzień) niż w naszych badaniach.

Opisany w niniejszej publikacji zwiększony poziom HO-1 w mózgu w 10 dniu po wywołaniu EAE był ostatnią manifestacją zwiększonej aktywności ścieżki sygnałowej zależnej od Nrf2, podczas gdy zmniejszenie ekspresji mRNA HO-1 w tym samym czasie pokazuje, że na poziomie transkrypcji proces ten już nie ulega aktywacji, a transkrypt zużywany jest do produkcji białka. Co ciekawe, w szczycie objawów i pod koniec fazy objawowej ekspresja HO-1 była obniżona u wszystkich grup zwierząt z wywołanym EAE, zarówno tych otrzymujących DMF bądź nośnik, jak i nieleczonych, w porównaniu do zwierząt bez wywołanego EAE. Może to wskazywać na to, że w pełnoobjawowej fazie choroby, ścieżka zależna od Nrf2 nie jest aktywowana, ani przez DMF, ani też przez wolne rodniki tlenowe.

Wyniki opisane w niniejszej publikacji wskazują, że DMF wykazuje aktywność we wczesnych fazach EAE, przed wystąpieniem objawów, co może być spowodowane aktywnością samej ścieżki sygnałowej zależnej od Nrf2 jedynie we wczesnej fazie choroby, bądź też w fazie przedobjawowej. Uzyskane wyniki wskazują też na słusność wczesnego wprowadzenia DMF do terapii a także ciągłego podawania w szczególności w okresie remisji tuż przed wystąpieniem rzutu choroby u pacjentów z SM.

Publikacja 2.

Kasarello K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Czlonkowski A, Mirowska-Guzel D. Mechanism of action of three newly registered drugs for multiple sclerosis treatment. *Pharmacol Rep.* 2017 Aug;69(4):702-708. doi: 10.1016/j.pharep.2017.02.017.

Niniejsza publikacja stanowi przegląd literatury dotyczącej mechanizmów działania trzech nowo zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków (EMA, European Medicines Agency) leków stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego, fumaranu dimetylu, fingolimodu i alemtuzumabu.

Fumaran dimetylu, stosowany wcześniej z powodzeniem w łuszczycy, jest lekiem stosowanym doustnie. Bezpośrednie działanie immunomodulujące wywierają jego metabolity (27). DMF jest lekiem o szerokim spektrum działania, takim jak (i) przesuwanie równowagi immunologicznej w kierunku odpowiedzi Th2 zależnej (28), (ii) zmniejszenie liczby krążących limfocytów T, w szczególności CD8+ (29), (iii) indukowanie apoptozy aktywowanych

limfocytów T i komórek dendrytycznych (30,31), (iv) hamowanie translokacji do jądra komórkowego czynnika NF- κ B (32).

Najistotniejszym efektem DMF jest jednak jego działanie antyoksydacyjne. DMF aktywuje czynnik transkrypcyjny Nrf2, który prowadzi do syntezy enzymów antyoksydacyjnych II fazy. Nrf2 w spoczynku jest na terenie cytoplazmy związany z białkiem Kelch-podobne białko 1 związane z ECH (Keap1, Kelch-like ECH associated protein 1). Pod wpływem stresu oksydacyjnego następuje uwolnienie Nrf2 i jego jądrowa translokacja, gdzie odpowiada on za regulację transkrypcji genów enzymów antyoksydacyjnych takich jak oksygenaza hemowa-1, dysmutaza ponadtlenkowa czy transferaza glutationowa (33).

DMF wpływa również na OUN. Badania z wykorzystaniem zwierząt z wywołanym EAE pokazują, że po podaniu DMF u zwierząt dochodzi do zmniejszenia stopnia demielinizacji i utraty aksonów (34). W hodowli komórkowej DMF zwiększa przeżycie neuronów poddanych działaniu stresu oksydacyjnego (35).

Teriflunomid, podobnie jak fumaran dimetylu stosowany jest doustnie, i również stosowany był wcześniej w leczeniu innej choroby – reumatoidalnego zapalenia stawów (36).

Teriflunomid jest inhibitorem dehydrogenazy dihydroorotanowej, niezbędnej do syntezy pirymidyn w szybko dzielących się komórkach, takich jak aktywowane limfocyty. W efekcie dochodzi do zmniejszenia liczby krążących autoreaktywnych limfocytów T i B (37). Ponadto, teriflunomid zaburza formowanie synapsy immunologicznej niezbędnej w procesie prezentacji antygeny (38), a także hamuje migrację komórek odpornościowych przez endotelium (39).

Przeciwzapalne działanie teriflunomidu polega na (i) zmniejszeniu produkcji cytokin prozapalnych, a zwiększeniu przeciwzapalnych (40), (ii) stymulacji różnicowania naiwnych limfocytów T w kierunku Th2 (41), hamowaniu aktywności czynnika NF κ B (42).

Alemtuzumab jest podawanym dożylnie, monoklonalnym przeciwciałem przeciwko cząsteczce powierzchniowej CD52, występującej na powierzchni limfocytów T i B, a także monocytów, makrofagów, eozynofików i bazofików (43). Mechanizm działania alemtuzumabu opiera się na zależnej od przeciwciał i dopełniacza cytotoksyczności i lizie/ apoptozie komórek (44). Po podaniu leku dochodzi do zmniejszenia liczby krążących komórek CD52+. Obserwowana repopulacja trwa około 3 miesiące dla monocytów i limfocytów B, 30 miesięcy dla limfocytów

CD8+ i 61 miesięcy dla limfocytów CD4+ (45). Jednocześnie obserwowany jest wzrost liczebności limfocytów Treg (46).

Zmniejszenie ilości krążących limfocytów przekłada się na zmniejszenie ilości komórek infiltrujących mózg, a co za tym idzie intensywności stanu zapalnego w OUN i neurodegeneracji (47). Wykazano również, że izolowane jednojądrzaste komórki krwi obwodowej pochodzące od pacjentów po terapii alemtuzumabem produkują czynniki neuroprotektyjne mogące sprzyjać procesom naprawczym w OUN (48).

Publikacja 3.

Kasarello K, Mirowska-Guzel D. Anti-CD52 Therapy for Multiple Sclerosis: An Update in the COVID Era. Immunotargets Ther. 2021 Jul 7;10:237-246. doi: 10.2147/ITT.S240890.

Niniejsza publikacja jest przeglądem literatury dotyczącej szczegółowego mechanizmu działania alemtuzumabu oraz klinicznych aspektów jego stosowania w czasie pandemii COVID-19.

Alemtuzumab, przeciwciało anti-CD52, stworzony został pierwotnie jako terapia białaczek i choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Prowadzi do usuwania z krążenia limfocytów posiadających antygen CD52. Jako, że komórki progenitorowe nie posiadają tego antygenu, nie są wrażliwe na działanie alemtuzumabu, dzięki czemu możliwa jest repopulacja komórek CD52+ (49).

W badaniach przy użyciu modelu zwierzęcego SM – EAE wykazano, że podanie alemtuzumabu zwierzętom prowadzi do (i) zmniejszenia uszkodzenia aksonów (50), (ii) zmniejszenia demielinizacji (47), (iii) zwiększenia poziomu cytokin przeciwzapalnych oraz zmniejszenia poziomu cytokin prozapalnych, (iv) zwiększenia ekspresji czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF, brain derived neurotrophic factor) (51).

Podczas pandemii COVID-19 zastanawiano się, jak leczenie immunosupresyjne może wpłynąć na bezpieczeństwo pacjentów z SM, jako, że zahamowanie układu odpornościowego jest niekorzystne podczas zakażeń wirusowych (52). U pacjentów stosujących alemtuzumab zalecano odłożenie rozpoczęcia terapii w czasie, lub podania drugiej dawki leku, lub wybory innego leku modyfikującego przebieg choroby (53). W przypadku szczepień ochronnych z

wykorzystaniem szczepionek inaktywowanych, zalecane jest aby podanie alemtuzumabu zaplanować co najmniej miesiąc przed, lub sześć miesięcy po szczepieniu (54)

Publikacja 4.

Kasarello K, Snarski E, Sulejczak D, Ciesielski T, Wiśniewska A, Wrzesień R, Cudnoch-Jędrzejewska A. Post Transplantation Cyclophosphamide Improves Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Animal Model of Multiple Sclerosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2021 Jun 28;69(1):17. doi: 10.1007/s00005-021-00619-4.

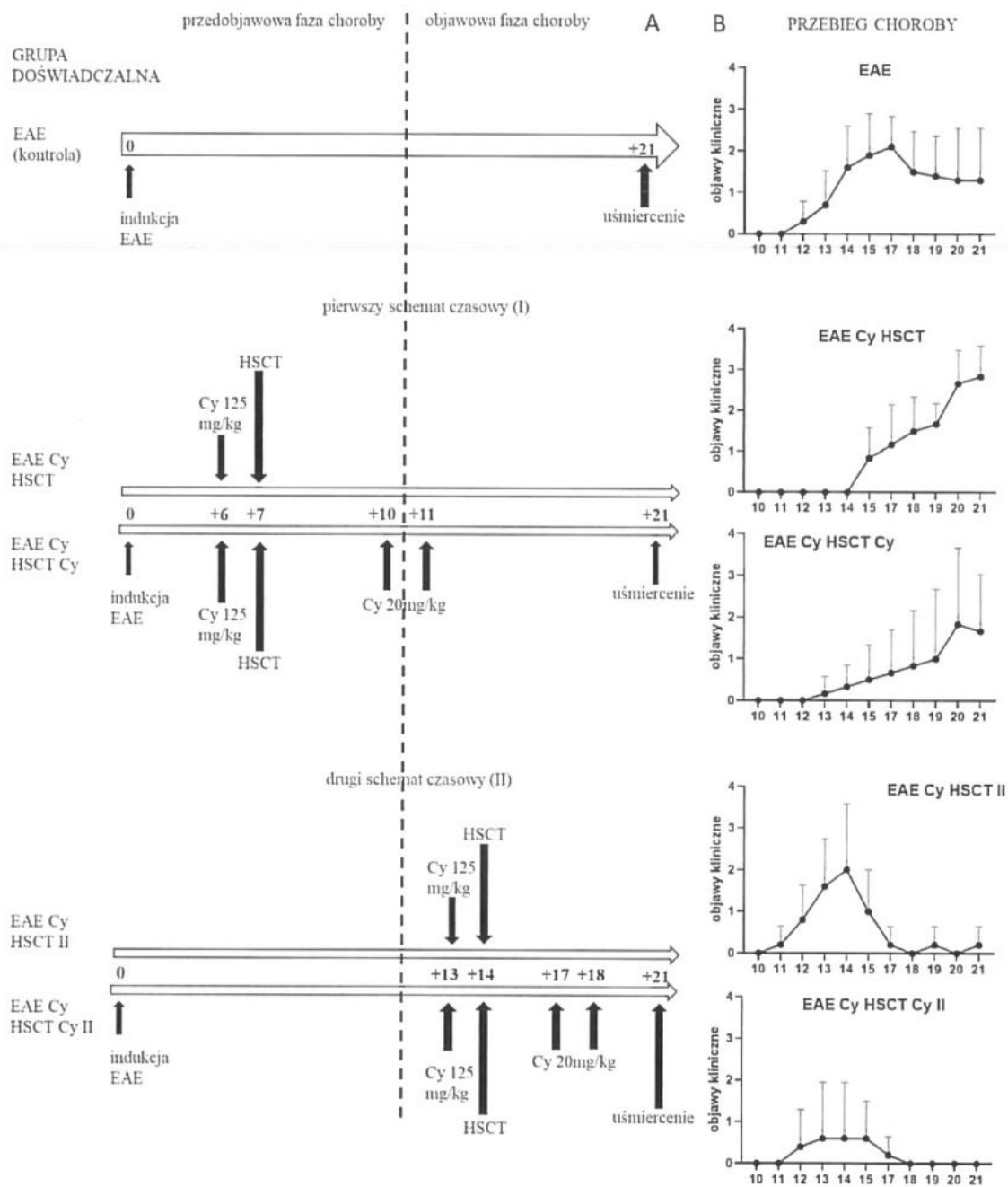
Niniejsza publikacja przedstawia wyniki badań przeprowadzonych u zwierząt z wywołanym modelem SM – EAE, z zastosowaniem HSCT jako terapii.

W ostatnich latach, przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (AHSCT, autologus HSCT) stało się jedną ze standardowych metod terapii SM (20). Założeniem terapii jest zniszczenie układu odpornościowego pacjenta, wraz z autoreaktywnymi limfocytami krążącymi we krwi, a następnie jego odtworzenie za pomocą uprzednio pobranych autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (55).

Celem badania było stworzenie modelu przeczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych szczurom z wywołanym EAE. Ponadto, chciano sprawdzić, czy podanie chemioterapeutyku – cyklofosfamidu (Cy) po przeszczepieniu może zwiększyć skuteczność AHSCT. Podejście takie stosowane było w przeszczepieniach haploidentycznych aby zapobiec chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (56). W niniejszym badaniu postulowano, iż dodatkowa dawka Cy podana po przeszczepieniu może zniszczyć ewentualne przetrwałe autoreaktywne limfocyty T.

W opisanym doświadczeniu przeprowadzono badanie wstępne, w którym określono najmniejszą możliwą dawkę Cy skutecznie usuwającą leukocyty z krwi krążącej, aby zminimalizować efekty uboczne towarzyszące stosowaniu wysokich dawek Cy. W tym celu młodym dorosłym samicom szczura szczepu Lewis podawano Cy w postaci jednorazowej dootrzewnowej iniekcji w dawkach 50, 75, 100, lub 125mg/kg. W czwartej i siódmej dobie po iniekcji sprawdzano ilość leukocytów w krwi wyizolowanej z koniuszka ogona szczura. Dawkę skutecznie usuwającą leukocyty z krwi krążącej ustalono na 125mg/kg.

Aby zrealizować cel główny badania u młodych dorosłych samic szczura szczepu Lewis w dniu 0 wywołano EAE poprzez podskórne podanie mieszaniny immunizującej (20% homogenat rdzenia kręgowego kawy domowej w PBS z kompletnym adjuwantem Freund'a). Następnie zastosowano następujący schemat terapeutyczny w przedobjawowej (I) lub objawowej (II) fazie choroby (Rycina 1.): dootrzewnowe podanie dużej dawki Cy (125mg/kg) w celu zniszczenia układu odpornościowego biorcy, po 24 godzinach przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (20×10^6 komórek w 0,5ml PBS) do żyły ogonowej, podanie w trzeciej i czwartej dobie po przeszczepieniu niskiej dawki Cy (20mg/kg). Zwierzęta ważono i obserwowano przez cały czas trwania eksperymentu, a od momentu wystąpienia objawów klinicznych EAE analizowano ich nasilenie (skala 0 (brak objawów) - 5 (śmierć)). Kontrolę stanowiły zwierzęta zdrowe nieleczone, zdrowe poddane terapii, a także zwierzęta z wywołanym EAE, nieleczone. Zwierzęta uśmiercono 21 dni po indukcji EAE i wyizolowano od nich rdzeń kręgowy do analiz.



Rycina 1. Schemat czasowy terapii zastosowanej u szczurów w fazie przedobjawowej (I) lub objawowej (II) EAE (A). Nasilenie objawów klinicznych obserwowanych u zwierząt między 10 a 21 dniem po wywołaniu choroby (B). (57).

Źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych były szczury z tego samego miotu co biorcy, aby dawcy byli jak najbardziej zbliżeni genetycznie do biorców, co miało naśladować przeszczepienie autologiczne. Komórki izolowano przepłukując buforowaną solą fizjologiczną

jamy szpikowe kości długich pobranych od zwierząt. Zawiesinę komórek filtrowano, aby usunąć większe od komórek zanieczyszczenia i podawano biorcom.

Wyniki otrzymane w doświadczeniu pokazały, że wszystkie zastosowane schematy terapeutyczne (bez i z dodatkową dawką Cy po przeszczepieniu, zastosowane w przed- i objawowej fazie choroby) doprowadziły do zmniejszenia intensywności objawów klinicznych obserwowanych w przebiegu EAE u zwierząt, w porównaniu do zwierząt z EAE bez zastosowanej terapii (Rycina 1.). Terapia zastosowana w przedobjawowej fazie choroby opóźniła czas wystąpienia objawów, czego nie zaobserwowano u zwierząt, u których terapię rozpoczęto w objawowej fazie choroby, jednakże w tym przypadku czas trwania objawów uległ znacznemu skróceniu, a zastosowanie dodatkowej dawki Cy po przeszczepieniu zmniejszyło intensywność objawów (Rycina 1.).

Terapia zastosowana w objawowej fazie choroby, z podaniem dodatkowej dawki Cy po przeszczepieniu istotnie zredukowała również ilość dni, w których u zwierząt występowały objawy kliniczne EAE, w porównaniu do zwierząt z wywołanym EAE, bez podanego leczenia [EAE vs EAE Cy HSCT Cy II; $p < 0,05$].

Wyizolowane od zwierząt rdzenie kręgowo poddano analizie histologicznej, która wykazała, że wszystkie zastosowane schematy terapeutyczne istotnie zmniejszyły intensywność nacieków zapalnych zarówno w szyjnym jak i piersiowym odcinku rdzenia kręgowego (procent powierzchni przekroju poprzecznego przez rdzeń kręgowy zajęty przez nacieki zapalne) [EAE vs EAE Cy HSCT, EAE Cy HSCT Cy, EAE Cy HSCT II, EAE Cy HSCT Cy II; $p < 0,05$].

W niniejszej pracy zaprezentowano doświadczenie w którym opracowano model przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w modelu zwierzęcym SM – EAE. Nowością było wprowadzenie modyfikacji polegającej na podaniu dodatkowej dawki chemioterapeutyku po AHSCT.

Doświadczenia przeprowadzone przez innych badaczy wskazują na skuteczność przeszczepienia szpiku kostnego po immuno- lub mieloablacji u zwierząt z wywołanym EAE (58,59), a także wskazują na zmniejszenie infiltracji komórek na teren OUN (58), jednakże w niniejszej pracy wykazano, że zastosowanie dodatkowej dawki Cy po przeszczepieniu może doprowadzić do dalszej redukcji objawów klinicznych obserwowanych u zwierząt, w szczególności jeśli zaaplikowana była w objawowej fazie choroby.

Publikacja 5.

Kasarello K [autor korespondencyjny], Seta M, Sulejczak D, Snarski E, Cudnoch-Jędrzejewska A. Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Post-Transplantation Cyclophosphamide on the Microglia Phenotype in Rats with Experimental Allergic Encephalomyelitis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2023 Mar 24;71(1):10. doi: 10.1007/s00005-023-00675-y.

Niniejsza publikacja przedstawia badania będące kontynuacją doświadczeń wykonanych i opisanych w poprzedniej publikacji (57), a jej celem było zbadanie mechanizmów zaangażowanych w obserwowane zmiany, ze szczególnych uwzględnieniem mikrogleju.

Mikroglej to komórki odpornościowe OUN. Ich rolą jest monitorowanie otaczającego środowiska, ochrona przed patogenami i usuwanie martwych komórek zarówno własnych jak i obcych. Podczas reakcji zapalnej wydzielają mediatory zapalenia, ale mogą też brać udział w procesie prezentacji antygeny. Oprócz klasycznego fenotypu prozapalnego (M1) mikroglej może różnicować się w komórki o charakterze przeciwzapalnym (M2), które odpowiedzialne są za wygaszanie reakcji zapalnej i zaangażowane w procesy naprawcze otaczającej tkanki. Jako rezydujące w OUN, komórki mikrogleju zaangażowane są w patologiczne procesy zapalne i mogą prowadzić do neurodegeneracji, jak w przypadku SM. W przebiegu SM komórki M1 przeważają podczas rzutu choroby, natomiast w okresach remisji przeważają komórki M2 (60).

W poprzedniej pracy zaobserwowano redukcję nacieków zapalnych w rdzeniu kręgowym szczurów z wywołanym EAE, u których zastosowano przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, zarówno bez jak i wraz z podaniem dodatkowej dawki Cy po przeszczepieniu (57). Dlatego też w niniejszej pracy postanowiono zbadać czy zastosowana terapia oraz obserwowana zmniejszona infiltracja komórek odpornościowych na teren OUN wpływa na komórki mikrogleju, ich aktywację i różnicowanie, co mogłoby modyfikować przebieg EAE u zwierząt.

W badaniach wykorzystano tkanki (mózg i rdzeń kręgowy) wyizolowane od zwierząt w opisanym w poprzedniej pracy doświadczeniu. U młodych dorosłych samiec szczura szczepu Lewis z wywołanym modelem SM – EAE zastosowano AHSCT po podaniu wysokiej dawki Cy, bez lub z zastosowaniem dodatkowej, niskiej dawki Cy po przeszczepieniu. Całość terapii aplikowano w przedobjawowej lub objawowej fazie choroby. Kontrolę stanowiły zwierzęta

zdrowe nieleczone, zdrowe poddane terapii, a także zwierzęta z wywołanym EAE, nieleczone. Zwierzęta uśmiercono 21 dni po indukcji EAE.

Tkanki poddano analizie histopatologicznej w celu potwierdzenia obecności nacieków zapalnych w rdzeniu kręgowym. Analiza immunofluorescencyjna i molekularna wykonane zostały w celu określenia fenotypu mikrogleju w OUN. Do badań zastosowano marker mikrogleju - zjonizowaną cząsteczkę adaptera wiążącego wapń 1 (Iba1, ionized calcium-binding adapter molecule 1), komórek M1 - indukowalną syntazę tlenku azotu (iNOS, inducible nitric oxide synthase), M2 – arginazę 1 (Arg1, arginase 1). Analiza immunofluorescencyjna pozwoliła na wyznaczenie komórek M1 (Iba1+/iNOS+) oraz M2 (Iba1+/Arg1+) i policzenie ich liczby na obszarze całego skrawka szyjnego i piersiowego rdzenia kręgowego. Analiza molekularna pozwoliła na zbadanie poziomu białek iNOS i Arg1 (metodą ELISA) i ekspresji mRNA dla iNOS i Arg1 (metodą real-time PCR) w mózgu zwierząt.

Wyniki otrzymane w doświadczeniu pokazały, że u zwierząt z wywołanym EAE (nieleczonych jak i poddanych terapii) obecne były nacieki zapalne w rdzeniu kręgowym, zarówno w istocie białej jak i szarej. Liczba komórek Iba1+/iNOS+ była podobna u wszystkich grup zwierząt z wywołanym EAE, zarówno w szyjnym i piersiowym odcinku rdzenia kręgowego. Liczba komórek Iba1+/Arg1+ była niższa po indukcji EAE u zwierząt w porównaniu do zwierząt zdrowych [NT vs EAE; $p < 0,05$], natomiast zastosowanie AHSCT z dodatkową dawką Cy po przeszczepieniu w fazie przedobjawowej, jak i AHSCT bez i z dodatkową dawką w fazie objawowej spowodowały wzrost liczby komórek Iba1+/Arg1+ [EAE vs EAE Cy HSCT Cy, EAE Cy HSCT II, EAE Cy HSCT Cy II; $p < 0,05$] w szyjnym i piersiowym rdzeniu kręgowym w porównaniu do zwierząt z wywołanym EAE nieleczonych. Podobnie jak w analizie immunofluorescencyjnej, badanie poziomu iNOS i Arg1 w mózgu zwierząt wykazało brak różnic w poziomie iNOS pomiędzy grupami zwierząt, natomiast poziom Arg1 był wyższy u zwierząt z wywołanym EAE i poddanych terapii w fazie objawowej, zarówno bez jak i z dodatkową dawką Cy po przeszczepieniu, w porównaniu do zwierząt z wywołanym EAE nieleczonych [EAE vs EAE Cy HSCT II; $p < 0,0001$; EAE vs EAE Cy HSCT Cy II; $p < 0,01$]. Na poziomie ekspresji, obserwowano różnice w ekspresji *iNOS* w mózgu zwierząt z wywołanym EAE i poddanych terapii w fazie objawowej, zarówno bez jak i z dodatkową dawką Cy po przeszczepieniu, w porównaniu do zwierząt z wywołanym EAE nieleczonych [EAE vs EAE Cy HSCT II; $p < 0,0001$; EAE vs EAE Cy HSCT Cy II; $p < 0,01$], natomiast ekspresja *Arg1* nie różniła się pomiędzy grupami doświadczalnymi.

Zwierzęta w opisanym doświadczeniu uśmiercano w 21 dniu po indukcji EAE, kiedy w przebiegu EAE obserwuje się ustępowanie objawów choroby, co było przyczyną braku różnic w liczbie komórek Iba1+/iNOS+ i poziomie iNOS. Komórki M1 mają fenotyp prozapalny, wobec czego odpowiedzialne są za rozwój stanu zapalnego, a co za tym idzie, obecności objawów choroby u zwierząt. Zaobserwowano natomiast, że indukcja EAE spowodowała spadek liczby komórek Iba1+/Arg1+ w porównaniu do zwierząt zdrowych, a więc zmniejszenie aktywności przeciwzapalnej mikrogleju, co jednak było odwracane po zastosowaniu terapii, szczególnie w objawowej fazie choroby. Wiadomym jest, że komórki M2 aktywują procesy naprawcze w tkance (60), dlatego też zastosowana w fazie objawowej terapia nie tylko hamuje reakcję zapalną, ale także promuje regenerację tkanki nerwowej.

Analiza ekspresji markerów mikrogleju wskazuje na zwiększoną ekspresję *iNOS* u szczurów chorych nieleczonych i tych poddanych terapii w fazie przedobjawowej. Może to wskazywać, że potencjalnie może dojść do ponownego rozwoju stanu zapalnego i wystąpienia objawów EAE u zwierząt (rzutu choroby). U szczurów z terapią zastosowaną w objawowej fazie choroby ekspresja *iNOS* jest niska, a więc wskazuje na zakończenie procesu zapalnego. Niska jest również ekspresja *Arg1*, co może wskazywać na zakończenie również aktywności przeciwzapalnej, wygaszającej procesy zapalne.

Widomo, że sam Cy może wpływać hamująco na aktywność komórek odpornościowych, a dzięki możliwości przechodzenia przez barierę krew-mózg również tych na terenie OUN (61). Skuteczność Cy rośnie wraz z zastosowaną dawką, jednakże jest to obarczone zwiększonym ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych. Aby odtworzyć układ odpornościowy, po zastosowaniu wysokich dawek Cy prowadzących do immunoabłacji stosuje się HSCT (62). Istnieje szereg protokołów HSCT, jednak zastosowanie mniej toksycznego kondycjonowania, jak np. Cy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rzutu choroby (61), dlatego też zaproponowaliśmy zastosowanie dodatkowej dawki Cy po przeszczepieniu, aby usunąć potencjalnie przetrwałe autoreaktywne limfocyty (63).

Uzyskane w niniejszym doświadczeniu wyniki wskazują na zaangażowanie mikrogleju w patomechanizm EAE, co potwierdza zmniejszona liczba komórek M2 u zwierząt z wywołaną chorobą, ale nie poddanych terapii. Równocześnie, otrzymane wyniki pokazują, że zastosowana u zwierząt terapia prowadzi do różnicowania mikrogleju w kierunku komórek M2 o fenotypie przeciwzapalnym, co jest korzystne zarówno dzięki zdolności tych komórek do hamowania reakcji zapalnej jak i aktywowania procesów naprawczych. Hamowanie reakcji zapalnej wyrażało się też zmniejszeniem ekspresji markerów komórek M1. Efekt ten może być

wynikiem zarówno zmniejszonej infiltracji komórek odpornościowych do OUN, ale także działania Cy na komórki odpornościowe, w tym również mikroglej.

Podsumowanie:

Przedstawione badania dostarczyły wiele cennych informacji na temat terapii stwardnienia rozsianego, a także mechanizmów patologicznych zaangażowanych w rozwój choroby.

- Uzyskane wyniki wskazują na dużą istotność czasu zastosowania terapii w EAE. W przypadku stosowania DMF istotne jest rozpoczęcie podawania leku przed wystąpieniem objawów, a więc rzutu choroby. Może to być związane z aktywnością ścieżki sygnałowej zależnej od Nrf2 jedynie we wczesnej fazie choroby, bądź też w fazie przedobjawowej. Z kolei w przypadku terapii z zastosowaniem AHSCT wyraźnie istotniejsze zmniejszenie objawów EAE zaobserwowano gdy leczenie zastosowano w objawowej fazie choroby co potwierdza obserwowana u zwierząt zwiększona aktywność przeciwzapalna mikrogleju i jednocześnie zmniejszona ekspresja markerów komórek o fenotypie prozapalnym.
- Istotnym aspektem przedstawionych badań jest też niewątpliwie stworzenie modelu do badania przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych u zwierząt z wywołanym EAE. Model ten umożliwił badania pozwalające na analizowanie wpływu modyfikacji protokołów terapeutycznych. Przeprowadzone badania pokazały, że wszystkie zastosowane protokoły terapeutyczne spowodowały zmniejszenie nasilenia objawów EAE u zwierząt, jednak zastosowanie dodatkowej dawki Cy po AHSCT może dodatkowo redukować objawy EAE występujące u zwierząt w porównaniu do terapii bez dodatkowej dawki Cy.
- Kolejne badania wykazały, że efekty zastosowanej terapii mogą być zależne od aktywności mikrogleju, zaangażowanego w patomechanizm EAE. Zmniejszona liczba komórek M2 u zwierząt chorych, nie poddanych leczeniu ulegała istotnemu zwiększeniu po zastosowaniu trzech z czterech proponowanych schematów terapeutycznych. Korzystniejsze rezultaty zaobserwowano przy zastosowaniu terapii w fazie objawowej choroby, a zastosowanie modyfikacji w postaci dodatkowej dawki Cy wydaje się nie mieć wpływu na aktywność mikrogleju, natomiast przy zaaplikowaniu terapii w fazie przedobjawowej modyfikacja ta jest konieczna do zwiększenia liczby komórek M2.

Stwardnienie rozsiane jak dotąd pozostaje choroba nieuleczalną, co sprawia że poszukiwane są całkowicie nowe metody leczenia, lub możliwe do zastosowania modyfikacje istniejących terapii, zwiększające ich skuteczność. Ogromne zróżnicowanie mechanizmów działania dostępnych terapii, wskazuje też na złożoność samego procesu patologicznego będącego podłożem SM. Brak znajomości dokładnego mechanizmu prowadzącego do rozwoju SM uniemożliwia znalezienie skutecznej terapii, co implikuje konieczność prowadzenia dalszych badań nad patomechanizmem i terapiami SM.

Piśmiennictwo:

1. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;
2. Marcus R. What Is Multiple Sclerosis? *JAMA* [Internet]. 2022 Nov 22;328(20):2078. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14236>
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology.* 2019.
4. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) S 2020. Atlas of MS 3 rd edition. *Mult Scler Int Fed (MSIF)*, Sept 2020. 2020;(September):1–37.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162–73.
6. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2017;17(6):530–6.
7. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9648):1502–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
8. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2018;31(6). Available from: https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2018/12000/Multiple_sclerosis__clinical_aspects.15.aspx
9. Thompson AJ, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Seminar: Multiple Sclerosis. *Lancet.* 2018;391(10130):1622–36.
10. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* [Internet]. 2016;34(4):919–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>
11. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72(3–4):132–41.
12. Lassmann H. Models of multiple sclerosis: New insights into pathophysiology and repair. *Curr Opin*

- Neurol. 2008;21(3):242–7.
13. Greenstein JI. Current concepts of the cellular and molecular pathophysiology of multiple sclerosis. *Dev Neurobiol* [Internet]. 2007 Aug 1;67(9):1248–65. Available from: <https://doi.org/10.1002/dneu.20387>
 14. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 Cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol*. 2011;74(1):1–13.
 15. Goldman MD, Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2022;28(4):988–1005.
 16. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255(SUPPL. 6):2–6.
 17. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *The American journal of managed care*. 2016.
 18. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2.
 19. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res* [Internet]. 2019;68(1):25–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-018-1185-0>
 20. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Ac. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Feb;55(2):283–306.
 21. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol*. 2011 Oct;164(4):1079–106.
 22. Procaccini C, De Rosa V, Pucino V, Formisano L, Matarese G. Animal models of Multiple Sclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2015 Jul;759:182–91.
 23. Kipp M, Nyamoya S, Hochstrasser T, Amor S. Multiple sclerosis animal models: a clinical and histopathological perspective. *Brain Pathol*. 2017 Mar;27(2):123–37.
 24. Reick C, Ellrichmann G, Thöne J, Scannevin RH, Saft C, Linker RA, et al. Neuroprotective dimethyl fumarate synergizes with immunomodulatory interferon beta to provide enhanced axon protection in autoimmune neuroinflammation. *Exp Neurol*. 2014 Jul;257:50–6.
 25. de Bruin NMWJ, Schmitz K, Schiffmann S, Tafferner N, Schmidt M, Jordan H, et al. Multiple rodent models and behavioral measures reveal unexpected responses to FTY720 and DMF in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Behav Brain Res*. 2016 Mar;300:160–74.
 26. Stojić-Vukanić Z, Kotur-Stevuljević J, Nacka-Aleksić M, Kosec D, Vujnović I, Pilipović I, et al. Sex Bias in Pathogenesis of Autoimmune Neuroinflammation: Relevance for Dimethyl Fumarate Immunomodulatory/Anti-oxidant Action. *Mol Neurobiol*. 2018 May;55(5):3755–74.

27. Werdenberg D, Joshi R, Wolffram S, Merkle HP, Langguth P. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24(6):259–73.
28. de Jong R, Bezemer AC, Zomerdijk TP, van de Pouw-Kraan T, Ottenhoff TH, Nibbering PH. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol.* 1996 Sep;26(9):2067–74.
29. Höxtermann S, Nüchel C, Altmeyer P. Fumaric acid esters suppress peripheral CD4- and CD8-positive lymphocytes in psoriasis. *Dermatology.* 1998;196(2):223–30.
30. Zhu K, Mrowietz U. Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J Invest Dermatol.* 2001 Feb;116(2):203–8.
31. Treumer F, Zhu K, Gläser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol.* 2003 Dec;121(6):1383–8.
32. Vandermeeren M, Janssens S, Wouters H, Borghmans I, Borgers M, Beyaert R, et al. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappa B1, but not RelA in normal human dermal fibroblast cells. *J Invest Dermatol.* 2001 Jan;116(1):124–30.
33. Cardozo LFMF, Pedruzzi LM, Stenvinkel P, Stockler-Pinto MB, Daleprane JB, Leite M, et al. Nutritional strategies to modulate inflammation and oxidative stress pathways via activation of the master antioxidant switch Nrf2. *Biochimie [Internet].* 2013;95(8):1525–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2013.04.012>
34. Linker RA, Lee DH, Ryan S, Van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain.* 2011;134(3):678–92.
35. Wang Q, Chuikov S, Taitano S, Wu Q, Rastogi A, Tuck SJ, et al. Dimethyl Fumarate Protects Neural Stem/Progenitor Cells and Neurons from Oxidative Damage through Nrf2-ERK1/2 MAPK Pathway. *Int J Mol Sci.* 2015 Jun;16(6):13885–907.
36. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin Immunol.* 2012 Jan;142(1):49–56.
37. Torkildsen Ø, Myhr K-M, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol.* 2016 Jan;23 Suppl 1(Suppl 1):18–27.
38. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R, Smolen JS, Zlabinger GJ, Hörl WH, et al. Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2730–9.
39. Grisar J, Aringer M, Köller MD, Stummvoll GH, Eselböck D, Zwölfer B, et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1632–7.

40. Korn T, Magnus T, Toyka K, Jung S. Modulation of effector cell functions in experimental autoimmune encephalomyelitis by leflunomide--mechanisms independent of pyrimidine depletion. *J Leukoc Biol.* 2004 Nov;76(5):950–60.
41. Dimitrova P, Skapenko A, Herrmann ML, Schleyerbach R, Kalden JR, Schulze-Koops H. Restriction of de novo pyrimidine biosynthesis inhibits Th1 cell activation and promotes Th2 cell differentiation. *J Immunol.* 2002 Sep;169(6):3392–9.
42. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol.* 1999 Feb;162(4):2095–102.
43. Totaro R, Di Carmine C, Marini C, Carolei A. Multiple sclerosis--new treatment modalities. *Indian J Med Res.* 2015 Dec;142(6):647–54.
44. Rao SP, Sancho J, Campos-Rivera J, Boutin PM, Severy PB, Weeden T, et al. Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytotoxicity. *PLoS One.* 2012;
45. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: Evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol.* 2006;
46. Wiendl H, Kieseier B. Multiple sclerosis: reprogramming the immune repertoire with alemtuzumab in MS. *Nat Rev Neurol.* 2013 Mar;9(3):125–6.
47. Turner MJ, Pang PT, Chretien N, Havari E, LaMorte MJ, Oliver J, et al. Reduction of inflammation and preservation of neurological function by anti-CD52 therapy in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2015;
48. Jones JL, Anderson JM, Phuah CL, Fox EJ, Selmaj K, Margolin D, et al. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain.* 2010;
49. Hale G, Bright S, Chumbley G, Hoang T, Metcalf D, Munro A, et al. Removal of T cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal antilymphocyte antibody that fixes human complement. *Blood.* 1983;
50. Simon M, Ipek R, Homola GA, Rovituso DM, Schampel A, Kleinschnitz C, et al. Anti-CD52 antibody treatment depletes B cell aggregates in the central nervous system in a mouse model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):1–15.
51. Pant AB, Wang Y, Mielcarz DW, Kasper EJ, Telesford KM, Mishra M, et al. Alteration of CD39+Foxp3+ CD4 T cell and cytokine levels in EAE/MS following anti-CD52 treatment. *J Neuroimmunol.* 2017 Feb;303:22–30.
52. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;

53. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020;
54. Riva A, Barcella V, Benatti S V., Capobianco M, Capra R, Cinque P, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020.
55. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan;321(2):165–74.
56. Williams L, Cirrone F, Cole K, Abdul-Hay M, Luznik L, Al-Homsi AS. Post-transplantation Cyclophosphamide: From HLA-Haploidentical to Matched-Related and Matched-Unrelated Donor Blood and Marrow Transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:636.
57. Kasarello K, Snarski E, Sulejczak D, Ciesielski T, Wiśniewska A, Wrzesień R, et al. Post Transplantation Cyclophosphamide Improves Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Animal Model of Multiple Sclerosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz) [Internet]*. 2021;69(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00005-021-00619-4>
58. Karussis DM, Slavin S, Ben-Nun A, Ovadia H, Vourka-Karussis U, Lehmann D, et al. Chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (CR-EAE): treatment and induction of tolerance, with high dose cyclophosphamide followed by syngeneic bone marrow transplantation. *J Neuroimmunol*. 1992 Aug;39(3):201–10.
59. Meng L, Ouyang J, Zhang H, Wen Y, Chen J, Zhou J. Treatment of an autoimmune encephalomyelitis mouse model with nonmyeloablative conditioning and syngeneic bone marrow transplantation. *Restor Neurol Neurosci*. 2011;
60. Chu F, Shi M, Zheng C, Shen D, Zhu J, Zheng X, et al. The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2018.
61. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis: Top 10 Lessons Learned. *Neurotherapeutics*. 2013.
62. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatric research*. 2012.
63. Luznik L, O'Donnell P V., Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol*. 2012;

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI,

INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.

5.1. Dane bibliometryczne:

Źródło danych (baza)	LICZBA CYTOWAŃ		INDEKS HIRSCHA
	Z autocytowaniami	Bez autocytowań	
Web of Science	246	238	8
Scopus	267	258	9

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MEiN	IF	MEiN
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	1,337	13	69,392	1325
Opisy przypadków	-	-	-	-
Prace poglądowe	0,47	10	22,686	470
RAZEM	1,807	23	92,078	1795
Łącznie (przed i po doktoracie): IF = 93,885 MEiN = 1818				

Dorobek naukowy obejmuje:

- 19 prac oryginalnych (w czasopismach z IF, z czego 18 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, 7 jako pierwszy/ korespondencyjny autor)
- 9 prac poglądowych (z czego 8 po doktoracie, 6 w czasopismach z IF, 6 jako pierwszy/korespondencyjny autor)
- Współautorstwo 2 rozdziałów w monografiach (po doktoracie)

5.2. Współpraca krajowa:

5.2.1. Podczas studiów doktoranckich rozpoczęłam współpracę z zespołem naukowym profesora dr hab. Jacka Bardowskiego z Zakładu Biochemii Drobnoustrojów Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk.

Prowadzone we współpracy badania dotyczyły próby indukcji tolerancji pokarmowej u szczurów z wywołanym modelem stwardnienia rozsianego. Tolerancja pokarmowa jest zjawiskiem braku odpowiedzi odpornościowej na podane drogą pokarmową antygeny, co fizjologicznie zapobiega reakcji odpornościowej na antygeny pokarmowe. Naszą ideą było wykorzystanie tego mechanizmu w celu zahamowania reakcji zapalnej skierowanej przeciwko białkom mieliny u zwierząt z wywołanym modelem SM. Dodatkowo, jako źródło antygenów mieliny wykorzystaliśmy symbiotyczny szczep bakterii jelitowych - *Lactococcus lactis* jako źródło antygenów mielinowych. W tym celu zespół profesora dr hab. Jacka Bardowskiego przygotował rekombinowane bakterie *Lactococcus lactis*, które produkowały wybrane antygeny mieliny, a moją rolą było podanie rekombinantów szczurom z wywołanym modelem SM i zbadanie wpływu takiej terapii na przebieg choroby. Wyniki badań wskazują na zdolność do zmniejszania objawów EAE u zwierząt po podaniu rekombinowanych bakterii *Lactococcus lactis* produkujących antygeny mielinowe.

Wyniki uzyskane z przeprowadzanych we współpracy doświadczeń stanowiły istotną część mojej pracy doktorskiej pt.: „Wpływ antygenów mieliny podawanych drogą pokarmową na zmiany neurologiczne i neuroimmunologiczne w modelu zwierzęcym stwardnienia rozsianego.”

Ponadto, efektem współpracy są:

a. dwie prace oryginalne:

Kasarello K, Kwiatkowska-Patzer B, Lipkowski AW, Bardowski JK, Szczepankowska AK. Oral Administration of Lactococcus lactis Expressing Synthetic Genes of Myelin Antigens in Decreasing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Rats. Med Sci Monit. 2015;21:1587-97.

Kasarello K (korespondencyjny), Szczepankowska A, Kwiatkowska-Patzer B, Lipkowski AW, Gadamski R, Sulejczak D, Lachwa M, Bialy M, Bardowski J. Effect of recombinant Lactococcus lactis producing myelin peptides on neuroimmunological changes in rats with experimental allergic encephalomyelitis. Folia Neuropathol. 2016;54(3):249-258.

b. dwa patenty, krajowy i europejski:

Patent nr. 217128. *Szczepankowska A, Bardowski J, Aleksandrak-Piekarczyk T, Kasarello K, Lipkowski AW, Kwiatkowska-Patzer B*. Syntetyczne geny kodujące fragmenty peptydowe naturalnych białek mielinowych przeznaczone do wywoływania efektu tolerancji pokarmowej, fragmenty DNA zawierające te geny, sposób otrzymywania tych peptydów w układzie mikrobiologicznym (bakteryjnym) oraz ich zastosowanie medyczne. 2014. Urząd Patentowy RP.

EP2436693. *Szczepankowska A, Bardowski J, Aleksandrak-Piekarczyk T, Kasarello K, Lipkowski AW, Kwiatkowska-Patzer B*. Synthetic genes encoding peptide fragments of natural myelin proteins for induction of oral tolerance, DNA fragment comprising these genes, means of obtaining these peptides in a microbial (bacterial) system and their medical application. 2016. European Patent.

c. Projekt w ramach programu PATENT PLUS, w którym byłam współwykonawcą

"Dofinansowanie procedury patentowej dla zgłoszenia dotyczącego wywoływania tolerancji na epitopy białek w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM)". PATENT PLUS, symbol UDA-POIG.01.03.02-14-031/11-00

d. sześć doniesień konferencyjnych

5.2.2. Aktualnie zaangażowana jest we współpracę z zespołem naukowym profesora dr hab. Piotra Zielenkiewicza z Zakładu Bioinformatyki Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk.

Współpraca dotyczy badań nad wykorzystaniem miRNA172a wyizolowanego z kapusty (*Brassica oleracea*) w modelach zwierzęcych chorób zapalnych. Wyizolowane przez zespół profesora dr hab. Piotra Zielenkiewicza miRNA172a ma właściwości przeciwzapalne, opierające się na hamowaniu ścieżki sygnałowej zależnej od TNF α . Związek o takiej aktywności potencjalnie mógłby zostać wykorzystaniu w leczeniu chorób zapalnych, w których ścieżki zależnej od TNF α jest kluczowym elementem patomechanizmu. We wspólnych projektach odpowiedzialna jestem za planowanie i przeprowadzanie doświadczeń w modelach zwierzęcych.

Pierwszym wykonanym we współpracy doświadczeniem było zbadanie wpływu miRNA172a na przebieg modelu reumatoidalnego zapalenia stawów u myszy. Otrzymane wyniki wykazały, że podawane podskórnie miRNA172a wpływa na zmniejszanie obrzęku stawów u zwierząt.

Efektem współpracy jest praca oryginalna:

Kasarello K, Köhling I, Kosowska A, Pucia K, Lukasik A, Cudnoch-Jedrzejska A, Paczek L, Zielenkiewicz U, Zielenkiewicz P. The Anti-Inflammatory Effect of Cabbage Leaves Explained by the Influence of bol-miRNA172a on FAN Expression. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 24;13:846830. doi: 10.3389/fphar.2022.846830.

Aktualnie z zespołem profesora dr hab. Piotra Zielenkiewicza prowadzimy badania wstępne, mające na celu ustalenie stabilności miRNA172a w organizmie myszy, po podaniu dożołądkowym. Badanie to pomoże nam ustalić dawkę miRNA172a i częstotliwość jego podania w kolejnych doświadczeniach, w których planujemy sprawdzić skuteczność dożołądkowo podanego miRNA172a w modelu przewlekłego stanu zapalnego jelit u myszy.

5.3. Współpraca zagraniczna:

W ramach współpracy zagranicznej uczestniczyłam w badaniach prowadzonych przez ośrodki z Polski, Włoch i Norwegii. Udziałem zespołu z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, którego byłam członkiem było przeprowadzenie badań *in vivo*, w których implantowaliśmy do kości udowych szczurów hydrożelowe rusztowania mające na celu wspomoczenie naprawy uszkodzonej tkanki kostnej i chrzęstnej. Wyniki badań wskazują, iż zastosowanie rusztowań korzystnie wpływa na proces regeneracji tkanki chrzęstno-kostnej u zwierząt.

Efektem współpracy jest praca oryginalna:

Idaszek J, Costantini M, Karlsen TA, Jaroszewicz J, Colosi C, Testa S, Fornetti E, Bernardini S, Seta M, Kasarello K, Wrzesień R, Cannata S, Barbetta A, Gargioli C, Brinchman JE, Świąszkowski W. 3D bioprinting of hydrogel constructs with cell and material gradients for the regeneration of full-thickness chondral defect using a microfluidic printing head. *Biofabrication.* 2019 Jul 1;11(4):044101. doi: 10.1088/1758-5090/ab2622.

5.4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych:

5.4.1. Współpraca naukowa w obrębie zatrudniającego zakładu:

W ramach zatrudnienia w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej brałam udział w badaniach kierowanych przez profesor Elżbietę Sajdel-Sułkowską, która jest również pracownikiem Harvard Medical School, Boston, MA, USA. Badania te dotyczyły wpływu matczynej depresji na potomstwo. W ramach badań stworzony został model depresji matczynej w trakcie ciąży i podczas laktacji. Wyniki badań wykazały, że u samic eksponowane na chroniczny łagodny stres wykazują zachowania depresyjne, a także dochodzi u nich do zmian aktywności układu sercowo-naczyniowego i zmniejszeniu poziomu BDNF w mózgu. Ponadto, u potomstwa dochodzi do zaburzeń neurorozwojowych, zaburzeń aktywności układu sercowo-naczyniowego i obniżenia poziomu BDNF w mózgu. Badania wykazały również, że zmiany zachowania u potomstwa są zależne od płci i wieku potomstwa. U młodocianych osobników potomnych wzrastał poziom zachowań depresyjnych, a u potomstwa płci żeńskiej wzrastał też poziom zachowań lękowych. U dorosłego potomstwa zmiany w zachowaniu nie były widoczne, natomiast u samic obserwowano wzrost poziomu BDNF w osoczu.

Efektom przeprowadzonych doświadczeń są 2 prace oryginalne:

Czarzasta K, Makowska-Zubrycka M, Kasarello K, Skital VM, Tyszkowska K, Matusik K, Jesion A, Wojciechowska M, Segiet A, Wrzesien R, Bialy M, Krzascik P, Wislowska-Stanek A, Sajdel-Sulkowska EM. A rat model to study maternal depression during pregnancy and postpartum periods, its comorbidity with cardiovascular diseases and neurodevelopmental impact in the offspring. Physiol Behav. 2019 Feb 1;199:258-264. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.11.024.

Czarzasta K, Bogacki-Rychlik W, Segiet-Swiecicka A, Kruszewska J, Malik J, Skital V, Kasarello K, Wrzesien R, Bialy M, Sajdel-Sulkowska EM. Gender differences in short- vs. long-term impact of maternal depression following pre-gestational chronic mild stress. Exp Neurol. 2022 Jul;353:114059. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114059.

Ponadto jestem współautorką 3 prac poglądowych, tworzonych pod kierownictwem profesor Elżbiety Sajdel-Sułkowskiej. Tematyka prac dotyczy aspektów związanych z zaburzeniami ze

spektrum autyzmu. W szczególności w pracach skupiliśmy się na potencjalnym powiązaniu wcześniactwa, stanów zapalnych jelit, zaburzeń w funkcjonowaniu osi jelito-mózg oraz tkanki limfatycznej związanej z jelitami z tymi zaburzeniami.

Makowska M, Kasarello K, Bialy M and Sajdel-Sulkowska EM. Autism: "Leaky Gut", Prematurity and Lactoferrin. Austin J Autism & Relat Disabil. 2016; 2(3): 1021.

Sajdel-Sulkowska EM, Makowska-Zubrycka M, Czarzasta K, Kasarello K, Aggarwal V, Bialy M, Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A. Common Genetic Variants Link the Abnormalities in the Gut-Brain Axis in Prematurity and Autism. Cerebellum. 2019 Apr;18(2):255-265. doi: 10.1007/s12311-018-0970-1.

Kasarello K, Sajdel-Sulkowska EM. Developmental significance of early gut-associated lymphoid tissue (GALT) - microbiota interactions in health and disease: creating balance between tolerance and inflammation in children. Open J Pediatr Child Health. 2019 4(1): 040-046. DOI: 10.17352/ojpch.000019

5.4.2. Współpraca międzywydziałowa w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym:

Podczas zatrudnienia w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym uczestniczyłam również w badaniach prowadzonych w Zakładzie Farmakodynamiki Wydziału Farmacji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania dotyczyły aktywności przeciwzapalnej i przeciwbólowej gamy związków chemicznych u zwierząt laboratoryjnych w modelach bólu zapalnego, zastosowania termicznego bodźca bólowego jak również potencjalnych interakcji z morfiną.

Efektom współpracy są trzy prace oryginalne:

Kowalczyk A, Kleczkowska P, Konop M, Kasarello K, Czuwara J, Pękala M, Sosnowski P, Sacharczuk M, Cudnoch-Jedrzejewska A, Rudnicka L, Bujalska-Zadrozny M. Determination of the anti-inflammatory properties and analgesic activity of the AA3052 chimeric peptide against CFA-induced inflammatory pain. Animal Science Papers and Reports. 2018;36(2):219-240.

Frączek K, Ferraiolo M, Hermans E, Bujalska-Zadrozny M, Kasarello K, Erdei A, Kulik K, Kowalczyk A, Wojciechowski P, Sulejczak D, Sosnowski P, Granica S, Benyhe S,

Kaczynska K, Nagraba L, Stolarczyk A, Cudnoch-Jedrzejewska A, Kleczkowska P. Novel opioid-neurotensin-based hybrid peptide with spinal long-lasting antinociceptive activity and a propensity to delay tolerance development. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Aug;10(8):1440-1452. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.014.

Frączek K, Kowalczyk A, Pekala M, Kasarello K, Sygitowicz G, Sulejczak D, Zaremba M, Konop M, Frankowska M, Filip M, Bujalska-Zadrozny M, Kleczkowska P. The Positive and Negative Outcome of Morphine and Disulfiram Subacute Co-Administration in Rats in the Absence of Ethanol Challenge. *Pharmaceutics.* 2020 Dec 26;13(1):29. doi: 10.3390/pharmaceutics13010029.

5.4.2. Kierowanie pracą naukową studentów koła naukowego:

Pod moją opieką powstała część pracy przeglądowej napisanej przez studentki koła naukowego Fizjo działającego przy Katedrze Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, którego jestem opiekunem.

Fudalej E, Justyniarska M, Kasarello K (korespondencyjny), Dziedziak J, Szaflik JP, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neuroprotective Factors of the Retina and Their Role in Promoting Survival of Retinal Ganglion Cells: A Review. *Ophthalmic Res.* 2021;64(3):345-355. doi: 10.1159/000514441.

5.5. Projekty naukowe:

2008 – 2010 – „Wykorzystanie bakterii mlekowych jako bioreaktorów do syntezy neuropeptydów i wywoływania tolerancji pokarmowej u szczurów z EAE”.
Współwykonawca, grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, symbol: N302 009 32/1139

2012 – 2015 – „Dofinansowanie procedury patentowej dla zgłoszenia dotyczącego wywoływania tolerancji na epitopy białek w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM)”.
Współwykonawca, PATENT PLUS, symbol UDA-POIG.01.03.02-14-031/11-00

2015 – „Antyoksydacyjne działanie fumaranu dimetylu w modelu zwierzęcym stwardnienia rozsianego (EAE)”. **Kierownik merytoryczny projektu**, wykonawca w ramach projektu młodego badacza, symbol: IMA/PM11/15

2017 – „Badania in vivo biodrukowanych rusztowań hydrożelowych do regeneracji chrząstki – opracowanie procedury wszczepiania rusztowań hybrydowych szczurom”.

Współwykonawca. Projekt współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju zgodnie z umową nr Pol-Nor/202132/68/2013, realizowany w ramach programu Polsko-Norweska współpraca badawcza.

2018 – „Transplantacja komórek macierzystych krwiotwórczych w celu wytworzenia immunotolerancji przeszczepianego narządu u szczura – analiza histopatologiczna przeszczepionego narządu”. **Kierownik merytoryczny projektu**, wykonawca w ramach projektu młodego badacza, symbol: IMA/PM1/18/18

2018 – 2019 – „Wpływ cyklofosfamidu i krwiotwórczych komórek macierzystych (odnowa układu białokrwinkowego) na aktywację i różnicowanie mikrogleju u szczurów z alergicznym zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego”. **Osoba realizująca działanie (kierownik)**. Projekt finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu Miniatura 2, symbol: 2018/02/X/NZ5/01487

2018 – 2020 – „Rozwój nowej, skutecznej i wysoce specyficznej terapii nowotworów piersi o potencjalnie niskiej toksyczności, w oparciu o opatentowaną platformę technologiczną DOS47, modyfikującą mikrośrodowisko guza i odpowiedź immunologiczną poprzez zmianę pH”. **Współwykonawca**. Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój, nr umowy: POIR.01.01.01-00-1645/15-00.

2019 – 2021 – „Nowe sfunkcjonalizowane biopolimery do zastosowań medycznych”. **Współwykonawca**. Projekt finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach projektu Lider. Zadanie 4 – badanie in vivo materiałów opatrunkowych.

Projekty trwające:

2019 – 2023 – „Projekt „ Technologia biorafinacji olejów roślinnych do wytwarzania zaawansowanych materiałów kompozytowych”. **Współwykonawca**. Program finansowany

przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju realizowany w ramach programu TECHMATSTRATEG, symbol: NCBR174.

5.6. Rozdziały w monografiach:

Tymoteusz Żera, Kaja Kasarello. Związki oksydoredukcyjne w patogenezie nadciśnienia tętniczego, S. 61-62, Hipertensjologia, 2015, Medycyna Praktyczna, Kraków, ISBN: 978-83-7430-468-9

Tymoteusz Żera, Kaja Kasarello. Związki oksydoredukcyjne w patogenezie nadciśnienia tętniczego. S. 46 – 44, Nadciśnienie tętnicze : patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie. 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków , ISBN: 9788374305655.

5.7. Prezentacje na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych:

Kasarello K, Kwiatkowska-Patzer B, Michalkiewicz J, Zielińska J, Kurzepa K, Lipkowski AW. Pig spinal cord hydrolysate induces oral tolerance in EAE. 13th EFNS Congress, Florencja, Włochy, 2009. European Journal of Neurology. 2009, 16:55-334. Plakat

Kwiatkowska-Patzer B, Kasarello K, Michalkiewicz J, Zalewska T, Walski M, Kurzepa K, Szczepańska A, Bardowski J, Lipkowski AW. Spinal cord peptide epitopes ameliorate immunological reaction in experimental allergic encephalomyelitis /eae/. VII Multidisciplinary Conference on Drug, Zakopane, 2010. Plakat

Kasarello K, Katkiewicz M, Kwiatkowska-Patzer B, Lipkowski AW. Oral tolerance to myelin antigens - has pig spinal cord hydrolysate toxic effects on rats? 7th FENS Forum of European Neuroscience, Amsterdam, Holandia, 2010. FENS Abstr., vol.5, 165.1. Plakat

Kasarello K, Katkiewicz M, Kurzepa K, Kwiatkowska-Patzer B, Lipkowski AW. Is pig spinal cord hydrolysate safe for treatment Experimental Allergic Encephalomyelitis in rats? 10th International Symposium: Molecular Basis of Pathology and Therapy in Neurological Disorders, Warszawa, 2010. Acta Neurobiologiae Experimentalis. 2011, Vol. 71, 1:139-177. Plakat

Kasarello K, Szczepankowska AK, Kowalska Z, Kwiatkowska-Patzer B, Bardowski JK, Lipkowski AW. Using bacteria as a myelin antigen delivery system in Experimental Allergic Encephalomyelitis treatment – preliminary research. „Hungarian-Austrian-Czech-Greek-Italian-Polish-Slovak-Slovenian Joint Meeting on Medicinal Chemistry”, Catania, Włochy, 2011. Plakat

Kasarello K, Szczepankowska AK, Kowalska Z, Kwiatkowska-Patzer B, Bardowski JK, Lipkowski AW. Myelin peptides as an Experimental Allergic Encephalomyelitis treatment. 21st Polish Peptide Symposium, Supraśl, 2011. Plakat

Kasarello K, Szczepankowska AK, Kowalska Z, Kwiatkowska-Patzer B, Bardowski JK, Lipkowski AW. Lactococcus lactis as a myelin antigen delivery system in Experimental Allergic Encephalomyelitis treatment. „Genetic and molecular mechanisms of neurological diseases. Progress in diagnosis and therapy”, Warszawa, 2011. Pharmacological Reports. 2011, Vol. 63, 5:1290-1291. Plakat

Kasarello K, Szczepankowska AK, Kowalska Z, Kwiatkowska-Patzer B, Bardowski JK, Lipkowski AW. Peptydy mielinowe w leczeniu alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego u szczurów. Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń, 2012. Plakat

Kasarello K, Szczepankowska AK, Kowalska Z, Kwiatkowska-Patzer B, Bardowski JK, Lipkowski AW. Lactococcus lactis as a myelin antigen delivery system in Experimental Allergic Encephalomyelitis treatment. 11th International Symposium: „Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders”. Warszawa, 2012. Plakat

Kasarello K, Patzer-Kwiatkowska B, Gadamski R, Piotrowski P, Kurzepa K, Rafalowska J, Lipkowski AW. Myelin peptides from pig spinal cord hydrolysate as an Experimental Allergic Encephalomyelitis treatment in rats– histopathological studies. 22nd Polish Peptide Symposium, Kudowa-Zdrój, 2013. Acta Neurobiologiae Experimentalis. 2013. Vol. 73, 1:157-195. Plakat

Kasarello K, Szczepankowska AK, Patzer-Kwiatkowska B, Gadamski R, Rafalowska J, Bardowski J, Lipkowski AW. Effects of Lactococcus lactis producing myelin peptides on histopathological changes in spinal cord of rats with Experimental Allergic Encephalomyelitis. 11th International Congress of the Polish Neuroscience Society, Poznań, 2013. Acta Neurobiologiae Experimentalis. 2013. Vol 73, Sup1:23-64. Plakat

Żera T, Przybylski J, Grygorowicz T, Kasarello K, Mirowska-Guzel D, Cudnoch-Jędrzejewska A. Vasopressin V1a receptors mediate respiratory depression induced by vasopressin and are present in the carotid body's chemoreceptor cells. XXI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Rynia k. Warszawy, 2016. *Kardiologia Polska* 2016; 74 (supl. VI). Prezentacja ustna.

Borodziej S, Kasarello K, Czarzasta K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Mirowska-Guzel D. Increased expression of cardiac and medullar neuropeptide Y Y1 receptor in the rat model of multiple sclerosis. XXI Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk, Rynia k. Warszawy, 2016. *Kardiologia Polska* 2016; 74 (supl. VI). Prezentacja ustna.

Kasarello K, Jesion A, Tyszkowska K, Matusik K, Sobolewska K, Czarzasta K, Wrzesień R, Cudnoch-Jędrzejewska A. Antioxidant mechanism of action of dimethyl fumarate in experimental allergic encephalomyelitis in rats. 27th Congress of the Polish Physiological Society, Białystok 2017. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2017; 68 (suppl. I). Plakat

Bogusz K, Kasarello K, Wrzesień R, Polak R, Górnicka B, Cudnoch-Jędrzejewska A, Jędrzejczak WW, Snarski E. Zablockowanie ostrego odrzucenia i wydłużenie tolerancji immunologicznej przeszczepu skóry u szczura przez autologiczne przeszczepienie szpiku z klonalną delecją limfocytów. XIII Kongres Polskiego Towarzystwo Transplantacyjnego, Warszawa, 2017. Prezentacja ustna

Zera T, Przybylski J, Grygorowicz T, Kasarello K, Mirowska-Guzel D, Cudnoch-Jędrzejewska A. Vasopressin V1a receptors are present in the carotid body and contribute to the control of breathing. Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies and the Austrian Physiological Society with Participation of the Czech, French, Italian, Slovak, Slovenian, Swiss and Turkish Physiological Societies, Vienna, Austria. 2017. *Acta Physiologica* 2017, 221:68-68, Supplement 713.

Bogusz K, Kasarello K, Wrzesien R, Podkowinska-Polak R, Gornicka B, Cudnoch-Jędrzejewska A, Wiktor-Jędrzejczak W, Snarski E. Autologous hematopoietic transplantation with clonal deletion of alloreactive clones prevents acute rejection and prolongs immunologic tolerance of

skin allograft in rat. 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Lisbon 2018. Bone Marrow Transplantation 2018, 53: 467-468, Supplement. Plakat.

Kasarello K, Jesion A, Tyszkowska K, Matusik K, Czarzasta K, Wrzesień R, Cudnoch-Jędrzejewska A. Antioxidant mechanism of action of dimethyl fumarate in experimental allergic encephalomyelitis in rats. 2nd SIGN Conference, Baltimore, MD, 2019. Prezentacja ustna.

Cudnoch-Jędrzejewska A, Czarzasta K, Wojciechowska M, Segiet A, Makowska-Zubrycka M, Kasarello K, Tyszkowska K, Matusik K, Sajdel-Sulkowska E. The role of apelinergic system during the development of the cardiovascular system in the offspring of rat dams with depressive-like behaviour during pregnancy. Annual Meeting on Experimental Biology, Orlando, FL, 2019. FASEBJournal. 2019, 33: S1. doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.lb463. Plakat

Kowara MK, Kasarello K, Seta M, Sulejczak D, Wrzesien R, Snarski E, Cudnoch-Jędrzejewska A. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation Followed by Low-dose Cyclophosphamide Ameliorates the Disease Course and Influences the Microglia Phenotype in Rats With Experimental Allergic Encephalomyelitis. Annual Meeting on Experimental Biology, San Diego, CA, 2020. FASEB Journal 2020, 34 Supplement: 1 DOI: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.09304. Plakat

Kasarello K, Seta M, Ciesielski T, Sulejczak D, Wrzesień R, Cudnoch-Jędrzejewska A, Snarski E. Post transplantation cyclophosphamide improves outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in animal model of multiple sclerosis. 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Virtual Meeting, 2020. Bone Marrow Transplantation 2020, 55: 40-41, SUPPL 1. Plakat

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ.

6.1. Doświadczenie dydaktyczne:

2014 – obecnie – prowadzenie zajęć dydaktycznych z przedmiotu Fizjologia z Patofizjologią dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, Wydziału English Division, Elektroradiologii i Audiofonologii w ramach zatrudnienia w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

2015 – opieka nad studentami uczestniczącymi w programie wymiany studenckiej International Federation of Medical Students' Associations

2020 – obecnie – prowadzenie zajęć w ramach kursu Premed Biology Course organizowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny, dla kandydatów na studia na Wydziale English Division

6.1. Doświadczenie organizacyjne:

2021 – obecnie – koordynator przedmiotu „Physiology with pathophysiology elements” w ramach 6-letniego programu dla studentów anglojęzycznych Wydziału English Division Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

2016 – obecnie – opieka nad Studenckim Kołem Naukowym Fizjo działającym przy Katedrze Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

6.3. Promotorstwo i promotorstwo pomocnicze:

2018 – promotor pracy licencjackiej Pani Aliny Nasur, pt.: „Zastosowanie technik obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym”. Wydział Lekarski, Kierunek: Elektroradiologia, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2023 – promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim lek. Ewy Sikorskiej, pt.: „Rola czynników neuroprotektoryjnych w patogenezie wybranych chorób oczu”. Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska.

6.4. Recenzje prac dyplomowych:

2016 – recenzja pracy licencjackiej Pani Ewy Chmielak, pt.: „Wpływ radioterapii na jakość życia pacjenta onkologicznego”. Wydział Lekarski, Kierunek: Elektroradiologia, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2017 – recenzja pracy licencjackiej Pani Ewy Świerżyńskiej, pt.: „Przyżyciowe metody obrazowania molekularnego blaszki miażdżycowej w badaniach przedklinicznych”. Wydział Lekarski, Kierunek: Elektroradiologia, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2022 – recenzja pracy magisterskiej Pana Mateusza Rycerza, pt.: „Rola czynników neurotroficznych i mikrogleju w patofizjologii zaburzeń depresyjnych spowodowanych łagodnym, urazowym uszkodzeniem mózgu (mTBI) w modelu mysim o zróżnicowanej przepuszczalności bariery krew-mózg”. Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

6.5. Recenzje doniesień zjazdowych:

2018 – obecnie – coroczny udział w recenzowaniu abstraktów nadesłanych do sesji Basic & Preclinical Science konferencji naukowej organizowanej przez Studenckie Koło Naukowe WUM – Warsaw International Medical Congress.

7. OPRÓCZ KWESTII WYMIENIONYCH W PKT. 1-6, WNIOSKODAWCA MOŻE Podać INNE INFORMACJE, WAŻNE Z JEGO PUNKTU WIDZENIA, DOTYCZĄCE JEGO KARIERY ZAWODOWEJ.

7.1. Szkolenia, kursy:

2007 – kurs „Introduction to Radiation Safety and Isotopic Techniques”, certyfikat ukończenia nr 371, Pracownia Izotopowa Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

2009 – kurs Specjalizacyjny nr 1-708-13-005-2009 „Metody immunochemiczne w praktyce laboratoryjnej”, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

2014 – warsztaty „Application of flow cytometry in molecular oncology”, projekt BASTION

2015 – szkolenie dla osób odpowiedzialnych za planowanie procedur i doświadczeń oraz ich przeprowadzanie, szkolenie dla osób wykonujących procedury, szkolenie dla osób uśmiercających zwierzęta wykorzystywane w procedurach, certyfikat nr 29/2015, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2016 – szkolenie „Nowe możliwości wysokoprzepustowych badań in vivo i in vitro”, AnimaLab i Centralne Laboratorium Zwierząt doświadczalnych CEPT w Warszawie

7.2. Stypendia:

2011 – stypendium dla doktorantów Biocentrum Ochota, realizujących aplikacyjne projekty badawcze, na realizację projektu pt.: „Użycie rekombinowanych bakterii mlekowych *Lactococcus lactis* jako źródła antygenów mielinowych w leczeniu EAE (Experimental Allergic Encephalomyelitis) – zwierzęcego modelu stwardnienia rozsianego. OTT BioTech-IP, finansowane ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, symbol: UDA POKL.08.02.01-14-041/09.

7.3. Nagrody:

2011 – złoty dyplom z wyróżnieniem za rozwiązanie: „Bakterie mlekowe” do wywoływania tolerancji pokarmowej w leczeniu stwardnienia rozsianego”, Międzynarodowa Warszawska Wystawa Innowacji, Stowarzyszenia Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów

2019 – nagroda dydaktyczna indywidualna II stopnia JM Rektora WUM, za opiekę nad aktywnością studentów koła naukowego przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej.

2022 – nagroda zespołowa za osiągnięcia naukowe III stopnia, JM Rektora WUM, za pracę przeglądową na temat znaczenia antyoksydantów w diecie pacjentów ze zwyrodnieniem plamki żółtej i jaskrą.

7.4. Patenty:

2014 – patent nr 217128. Agnieszka Szczepankowska, Jacek Bardowski, Tamara Aleksandrak-Piekarczyk, Kaja Kasarello, Andrzej W. Lipkowski, Barbara Kwiatkowska-Patzer. „Syntetyczne geny kodujące fragmenty peptydowe naturalnych białek mielinowych przeznaczone do wywoływania efektu tolerancji pokarmowej, fragmenty DNA zawierające te geny, sposób otrzymywania tych peptydów w układzie mikrobiologicznym (bakteryjnym) oraz ich zastosowanie medyczne.”

2016 – patent EPO nr EP2436693. Agnieszka Szczepankowska, Jacek Bardowski, Tamara Aleksandrak-Piekarczyk, Kaja Kasarello, Andrzej W. Lipkowski, Barbara Kwiatkowska-Patzer. „Synthetic genes encoding peptide fragments of natural myelin proteins for induction of oral tolerance, DNA fragments comprising these genes, means of obtaining these peptides in a microbial (bacterial) system and their medical application.”

7.5. Przynależność do towarzystw naukowych:

2022 – obecnie - Polskie Towarzystwo Fizjologiczne

2022 – obecnie – Sekretarz Warszawskiego oddziału Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego

7.6. Edytor gościnny w czasopiśmie naukowym:

2022 – edytor gościnny kolekcji metod w czasopiśmie Journal of Visualized Experiments, „Methods for Retinal Ganglion Cell Investigation”.

7.7. Recenzent prac naukowych w czasopismach:

Multiple Sclerosis and Related Disorders

The American Journal of Pathology

Neural Regeneration Research

Journal of Clinical Medicine

Antioxidants

Folia Neuropathologica

Scientific Reports

Immunopharmacology and Immunotoxicology

Medical Science Monitor

American Journal of Case Reports

Journal of Proteome Research

7.8. Inna działalność ramach pracy zawodowej:

2022 – obecnie – członek Zespołu ds. Dobrostanu Zwierząt działającego u Użytkownika Centrum Badań Przedklinicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Keja Kasarekto

