



Autoreferat

dr n. med. Aleksandra Wyczałkowska-Tomasik

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa 2020

Spis treści

1. Imię i nazwisko.....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.	4
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.	15
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	35

1. Imię i nazwisko.

Aleksandra Wyczałkowska-Tomasik

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- 2009: dyplom doktora nauk medycznych, stopień naukowy doktor nauk medycznych w zakresie medycyny, Rada I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,

temat rozprawy doktorskiej: Aktywność katepsyny B, katepsyny L, kolagenazy, trypsyny i plazminy u pacjentów po przeszczepieniu wątroby

Promotor: prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek

- 2004: tytuł diagnosty laboratoryjnego nadany przez Krajową Radę Diagnostyki Laboratoryjnej w Warszawie

- 2001: dyplom magistra chemii, specjalność chemia peptydów i białek, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

temat pracy magisterskiej: Karbaminiany p-nitrofenylowe w syntezie oligomoczników

Promotor: prof. dr hab. n. chem. Jan Izdebski

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

- 2014 – obecnie: Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, stanowisko: zastępca Kierownika Pracowni Specjalistycznej

- 2013 – obecnie: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, stanowisko: specjalista naukowo-techniczny

- 2004 – 2008: Studia Doktoranckie I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

- 2004 – 2014: Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, stanowisko: młodszy asystent

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

Tytuł cyklu: Immunologiczne aspekty procesu starzenia się organizmu

Liczba prac w cyklu: 4

Łączna punktacja cyklu IF: 8,27

Łączna punktacja cyklu MNiSW: 110 (stare)/320 (nowe)

- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra (autor korespondencyjny), Pączek Leszek.** Cathepsin B and L activity in the serum during the human aging process: cathepsin B and L in aging. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012; 55(3): 735-738.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 1,704

Punkty MNiSW: 20/40

- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Zielenkiewicz Magdalena, Pączek Leszek.** Inflammatory markers change with age, but do not fall beyond reported normal ranges. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2016; 63(4): 249-254.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,04

Punkty MNiSW: 25/70

- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Giebułtowicz Joanna, Wroczyński Piotr Paweł, Pączek Leszek.** Age-dependent increase in serum levels of indoxyl sulphate and p-cresol sulphate is not related to their precursors: Tryptophan and tyrosine. *Geriatrics & Gerontology International*. 2017; 17(6): 1022-1026.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,656

Punkty MNiSW: 25/70

- **Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra, Pączek Leszek.** Laboratory blood test results beyond normal ranges could not be attributed to healthy aging. *Medicine*. 2018; 97(28): 1-6.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 1,87

Punkty MNiSW: 40/140

Praca nagrodzona w 2019 roku nagrodą naukową trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo publikacji omawiającej wyniki badań laboratoryjnych krwi poza zakresem u starzejących się zdrowych osób.

Immunologiczne aspekty procesu starzenia się organizmu

Wprowadzenie

Starzenie się jest naturalnym procesem życiowym. Światowa Organizacja Zdrowia (*ang. World Health Organization, WHO*) za początek starości wyznaczyła umownie wiek 65 lat. Po okresie wzrostu i dojrzewania rozpoczynają się zmiany struktury i funkcjonalne. Starzenie wiąże się ze zmianami morfologicznymi i biochemicznymi w wielu tkankach i narządach, np. w zakresie syntezy, modyfikacji i degradacji białek. Wiek może być zatem niezależnym czynnikiem ryzyka wielu nieprawidłowości i chorób a ich częstość występowania wynosi powyżej 70%. [1, 2, 3, 4]

Na pierwszym etapie doświadczeń grupę badaną stanowiło 60 zdrowych osób w wieku od 20 do 82 lat. Na przeprowadzenie badań została wydana zgoda Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/248/2003 z rozszerzeniami: KB/13/A/2008 i KB/75/A/2008. Pacjenci zostali podzieleni według wieku na trzy grupy: młodą 20 – 22 lata o średniej wieku 20 lat, w średnim wieku 49 – 52 lata o średniej wieku 50 lat, starszą 77 – 82 lata o średniej wieku 80 lat. Każda z grup zawierała 20 osób, 10 kobiet i 10 mężczyzn.

Kolejnym krokiem było powiększenie grupy badanej do 180 zdrowych osób w wieku od 20 do 90 lat. Na przeprowadzenie badań została wydana zgoda Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/10/2010. Pacjenci zostali podzieleni na sześć grup: 20 – 29 lat (20+), 30 – 39 lat (30+), 40 – 49 lat (40+), 50 – 59 lat (50+), 60 – 69 lat (60+), 70 – 90 lat (70+). Każda z grup zawierała 30 osób, 15 kobiet i 15 mężczyzn.

W badaniu wzięły udział osoby spełniające następujące warunki: wiek powyżej 18 lat, posiadały prawidłowe wyniki badań kontrolnych, wyraziły pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu.

Warunkiem otrzymania rzetelnych wyników jest prawidłowe pobranie materiału do badań oraz jego odpowiednie przechowywanie. W celu uzyskania surowicy, krew pobierana

była bez antykoagulantu czyli na tzw. skrzep. Po odpowiednim wirowaniu surowica zabezpieczona została w temperaturze -80°C . [5]

W omawianym cyklu prac zostały wykorzystane metody oznaczania aktywności enzymów proteolitycznych – spektrofluorymetria, oznaczania stężenia białek – test immunoenzymatyczny (ELISA), oznaczania stężenia toksyn mocznicowych – wysokosprawna chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas i inne metody wykorzystywane w diagnostycznym oznaczaniu parametrów klinicznych.

Spektrofluorymetria jest instrumentalną metodą analityczną wykorzystującą zjawisko emisji promieniowania fluorescencyjnego. Podstawą oznaczenia aktywności enzymu jest pomiar fluorescencji produktu, jakim jest 7-amino-4-metylokumaryna (AMC) powstały podczas reakcji enzymatycznej, w której zachodzi proces odcięcia przez badany enzym tej grupy od odpowiedniego substratu, przy C-końcu argininy. Intensywność emitowanego przez tę grupę promieniowania jest proporcjonalna do jej stężenia w badanej próbce a tym samym do ilości aktywnego enzymu zawartego w tejże próbce. Do oznaczenia aktywności katepsyny B i L wykorzystano substrat Z-Phe-Arg-AMC HCl (Bachem, Heidelberg, Niemcy).

Immunoenzymatyczny test fazy stałej ELISA (*ang. enzyme-linked immunosorbent assay*) pozwala na wykrycie i pomiar substancji białkowych w badanym materiale. Metody immunoenzymatyczne charakteryzują się dwuetapowym przebiegiem, gdzie utworzony w pierwszym etapie kompleks antygen – przeciwciało jest następnie wykrywany w reakcji enzymatycznej. Produkt barwny powstający w przebiegu reakcji enzymatycznej pozwala na ilościową ocenę zawartości oznaczanej substancji. Odczyt wyników umożliwiającą różne techniki detekcyjne. Najczęściej stosowaną metodą jest metoda spektrofotometryczna. Do oznaczenia opisywanych białek wykorzystano komercyjne testy ELISA firmy R&D Systems (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA). Absorbancję mierzono przy użyciu spektrofotometru Power Wave XS (BioTek, Winooski, VT, USA).

Wysokosprawną chromatografię cieczową sprzężoną ze spektrometrią mas (HPLC-MS) przeprowadzono za pomocą chromatografu Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), wyposażonego w degazer, termostatowany automatyczny podajnik próbek i pompę binarną, połączonego szeregowo z hybrydowym spektrometrem mas z potrójnym kwadrupolem/liniową pułapką jonową (QTRAP 4000; AB SCIEX, Framingham, MA, USA), wyposażonym w źródło jonów Turbo Ion Spray działające w trybie dodatnim. Rozdzielacz chromatograficzny uzyskano za pomocą kolumny Kinetex C-18 (100 mm, 3 mm, wielkość cząstek $2,6\ \mu\text{m}$) dostarczonej przez Phenomenex (Phenomenex, Aschaffenburg, Niemcy). Wszystkie standardy dla związków docelowych były o wysokiej czystości ($> 98\%$).

PCS i IS, jak również standardy wewnętrzne, PCS-d7 i IS-d4, zakupiono w Toronto Research Chemicals (Toronto Research Chemicals, Toronto, ON, Kanada). L-tryptofan i DL-tyrozyna pochodziły z firmy Sigma-Aldrich (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Wzorce wewnętrzne L-tryptofan-d5 i L-tyrozyna-d2 wyprodukowano dla Cambridge Isotope Laboratories (Cambridge Isotope Laboratories, Tewksbury, MA, USA).

Oznaczenia naukowe zostały wykonane głównie w Pracowni Specjalistycznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego ale również w Zakładzie Bioanalizy i Analizy Leków Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Parametry diagnostyczne badane były w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Cathepsin B and L activity in the serum during the human aging process: cathepsin B and L in aging

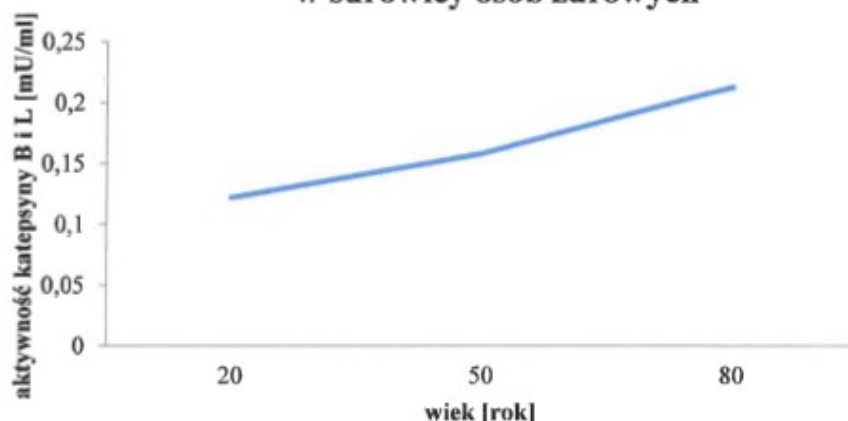
Cykl prac otwiera artykuł będący efektem badań, które miały swój początek na etapie tworzenia pracy doktorskiej „Cathepsin B and L activity in the serum during the human aging process: cathepsin B and L in aging.” autorstwa Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Pączek Leszek opublikowany w Archives of Gerontology and Geriatrics w 2012 roku.

Celem pracy była ocena korelacji między wiekiem a aktywnością enzymów proteolitycznych katepsyny B i L mierzoną łącznie.

Grupę badaną stanowiło 60 zdrowych osób w wieku od 20 do 82 lat.

Badania pokazały, że aktywność katepsyny B i L istotnie ($p < 0,01$) wzrasta wraz z wiekiem. Rysunek 1 przedstawia aktywność katepsyny B i L w różnych grupach wiekowych.

Aktywność katepsyny B i L w surowicy osób zdrowych



Rysunek 1 Aktywność katepsyny B i L łącznie w surowicy osób zdrowych w różnych grupach wiekowych

W niniejszej pracy przeprowadzono analizę wpływu starzenia na aktywność katepsyny B i L. Ze względu na wiek i patologie związane ze starzeniem się, następuje spadek pH wewnątrz komórki. Gdy fizjologicznie obojętne środowisko wewnątrz komórki zakwasza się, błona lizosomalna staje się przepuszczalna dla enzymów. Wejście enzymów lizosomalnych do macierzy zewnątrzkomórkowej powoduje degradację białek macierzy. Jest możliwe, że enzymy proteolityczne są uwalniane z lizosomów, które są uszkodzone podczas procesu starzenia. Znaczący wzrost aktywności katepsyny B i L u osób zdrowych z wiekiem potwierdza tę hipotezę. Jednocześnie brak istotnej korelacji z białkiem C-reaktywnym wskazuje, że proteoliza nie jest związana ze stanem zapalnym. Badania przeprowadzone wcześniej w naszym ośrodku pokazują, że stężenie cystatyny C, inhibitora katepsyn, nie zmniejsza się wraz z wiekiem. Jeśli ta hipoteza jest słuszna, spadek pH w cytozolu powinien następować wraz z wiekiem. Wcześniejsze doniesienia wykazały, że uszkodzenie komórek może prowadzić do wycieku lizosomów, uwalniając enzymy proteolityczne do cytozolu. Udział lizosomów w śmierci komórki sugerowano w kilku publikacjach, w tym w pracach Guicciardiego i Wattiaux. Potwierdzeniem hipotezy są dane uzyskane podczas badania innego enzymu lizosomalnego – elastazy, który dał podobne wyniki. Porównanie poziomów aktywności elastazy w surowicy osób zdrowych wykazało, że aktywność tego enzymu jest najniższa w najmłodszej grupie ocenianych osób. Badania przeprowadzone przez Keplera i współpracowników w homogenatach wątroby szczura pokazują, że aktywność katepsyny B znacząco wzrasta wraz z wiekiem. Jednak badania przeprowadzone przez Amano w odniesieniu do aktywności katepsyny B, L i D w komórkach nerwowych szczurów wykazały,

że aktywność katepsyny B w komórkach zwoju trójdzielnego szczura jest znacznie niższa u starszych zwierząt niż u młodszych. Podobnie, aktywność katepsyny L spadała znacząco z wiekiem. Z drugiej strony, aktywność katepsyny D wzrastała wraz z wiekiem, a wyższą aktywność obserwowano u starszych zwierząt.

Opublikowane doniesienia i badania przeprowadzone w naszym ośrodku sugerują, że uszkodzenie komórek spowodowane starzeniem i procesami patologicznymi powoduje wyciek enzymów proteolitycznych z lizosomów i jednoczesny wzrost aktywności proteolitycznej w surowicy.

Podsumowując, niniejsza praca pokazuje, że aktywność katepsyny B i L wzrasta wraz z wiekiem u osób zdrowych. Jednak ten wzrost aktywności nie jest związany z określonym procesem patologicznym i może wynikać z wycieku lizosomalnego, który może prowadzić do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej. Zakwaszenie wcześniej obojętnego fizjologicznego środowiska sprawia, że błona lizosomalna staje się przepuszczalna dla enzymów proteolitycznych, co powoduje wyciek enzymów lizosomalnych do cytozolu. Zewnątrzkomórkowa aktywność enzymów lizosomalnych prowadzi do degradacji składników macierzy, powodując różne patologie wieku podeszłego.

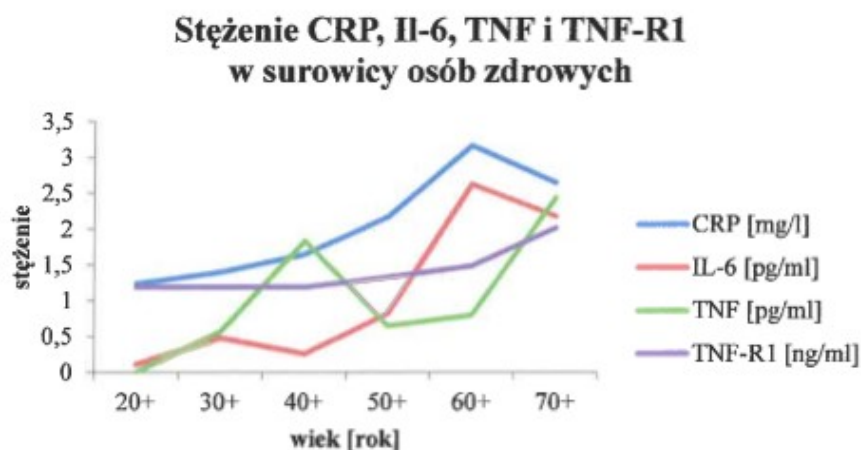
Inflammatory markers change with age, but do not fall beyond reported normal ranges

Kolejna praca pt. „Inflammatory markers change with age, but do not fall beyond reported normal ranges.” autorstwa Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Zielenkiewicz Magdalena, Pączek Leszek opublikowana w 2016 roku w *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* została poświęcona zmianom parametrów zapalnych wraz z wiekiem.

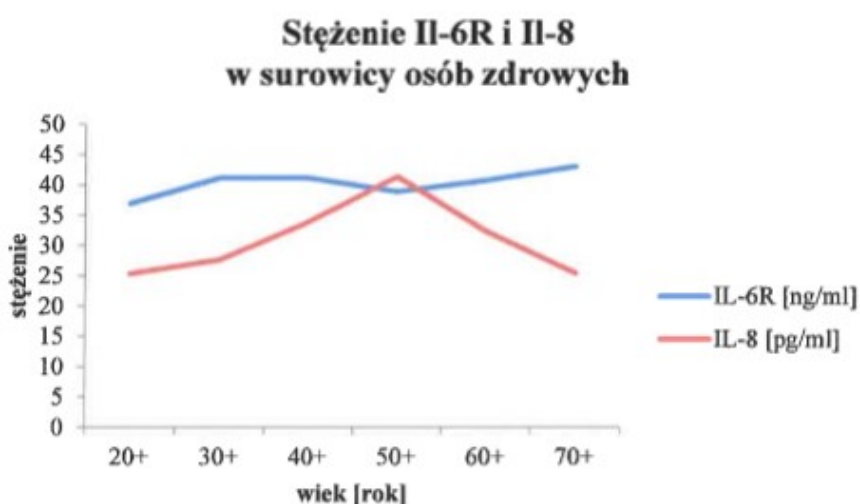
Celem niniejszego badania była ocena poziomu cytokin prozapalnych w surowicy: interleukiny 6 i 8 i czynnika martwicy nowotworu (IL-6, IL-8 i TNF) w surowicy, receptorów IL-6 i TNF (IL-6R i TNF-R1) oraz białka C-reaktywnego (CRP) u 180 zdrowych osób w wieku 20 – 90 lat i prześledzenie dynamiki zmian tych stężeń w zależności od wieku.

Średnie poziomy CRP w grupie wiekowej 60 – 69 lat były istotnie większe w porównaniu z grupami 20 – 49 ($p < 0,01$). Średnie stężenie IL-6 w grupie wiekowej 60 – 69 lat było istotnie wyższe w porównaniu z grupami wiekowymi 20 – 39 ($p < 0,05$), różniło się również istotnie między grupami w wieku 70 – 90 i 20 – 29 lat ($p < 0,05$). Średnie stężenie TNF-R1 dla grupy wiekowej 70 – 90 lat było istotnie większe w porównaniu do wszystkich pozostałych grup wiekowych. Poziomy IL-6R, IL-8 i TNF nie wykazały istotnych różnic

między grupami wiekowymi. Rysunek 2 przedstawia stężenie CRP, IL-6, TNF, TNF-R1 (A) i IL-6R, IL-8 (B) w surowicy osób zdrowych podzielonych ze względu na wiek.



A



B

Rysunek 2 Stężenie CRP, IL-6, TNF, TNF-R1 (A) i IL-6R, IL-8 (B) w surowicy osób zdrowych w różnych grupach wiekowych

Przewlekły stan zapalny może mieć szkodliwe konsekwencje, dlatego przyczyna zapalenia ma duże znaczenie diagnostyczne i terapeutyczne. Podwyższone poziomy markerów stanu zapalnego łączą się z chorobami związanymi z wiekiem. Nie jest wiadome jednak, czy podwyższone stężenia poszczególnych cytokin w surowicy są bezpośrednią przyczyną działań niepożądanych i chorób, czy też odwrotnie, są wynikiem istniejących chorób.

Uzyskane wyniki nie zaprzeczają wcześniejszym ustaleniom, wskazując, że przewlekłe stany zapalne przyczyniają się do niepełnosprawności i chorób starzenia. Wiele osób w wieku

powyżej 65 lat cierpi na różne choroby przewlekłe, a częstość ich występowania w populacji osób starszych wynosi ponad 70%.

Wzrost poziomu cytokin prozapalnych i CRP w surowicy może również wynikać z pogorszenia czynności nerek obserwowanego wraz z wiekiem. Potwierdzeniem teorii Carbonnel z 2008 roku było stwierdzenie, że poziomy CRP, IL-6, IL-6R i TNF-R1 w surowicy były istotnie dodatnio skorelowane z poziomami markera czynności nerek cystatyny C. Poziomy IL-6, IL-8 i CRP w surowicy wykazywały spadek w grupie 70–90 lat.

Podsumowując, zdrowe osoby starsze wykazują niski poziom CRP i cytokin prozapalnych w surowicy, ale wyższy w porównaniu z młodszą populacją. Podwyższone poziomy cytokin prozapalnych w surowicy powyżej prawidłowego zakresu wskazują na współistnienie rozpoznanej lub niezdiagnozowanej choroby.

Age-dependent increase in serum levels of indoxyl sulphate and p-cresol sulphate is not related to their precursors: Tryptophan and tyrosine

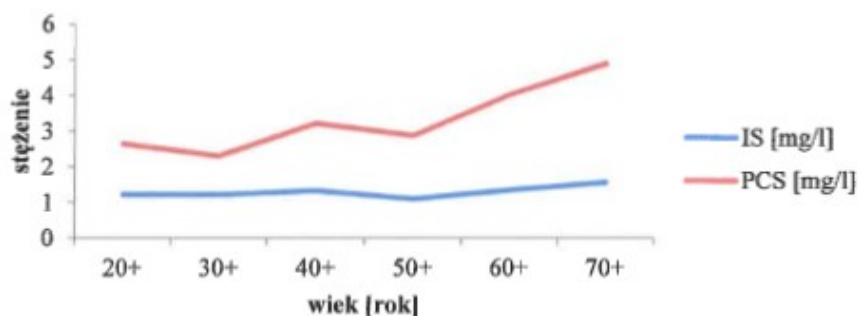
Jak już wspomniałam wcześniej, wiek jest czynnikiem ryzyka powstawania wielu patologii. Kolejna praca pt. „Age-dependent increase in serum levels of indoxyl sulphate and p-cresol sulphate is not related to their precursors: Tryptophan and tyrosine.”, której autorami są Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Giebułtowicz Joanna, Wroczyński Piotr Paweł, Pączek Leszek, a która ukazała się w 2017 roku w *Geriatrics & Gerontology International* porusza problem związany z kumulacją toksyn mocznicowych. Zjawisko to jest intensywnie badane pod kątem roli w przewlekłej chorobie nerek (PChN) oraz powikłaniach sercowo – naczyniowych i zapalnych.

Celem pracy było zbadanie stężeń siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu w surowicy, dynamiki ich zmian w zależności od wieku oraz ich prekursorów tryptofanu i tyrozyny.

Grupa wiekowa 70 – 90 lat miała istotnie wyższy poziom siarczanu indoksyłu (IS) niż grupa 50 – 59 lat ($p < 0,05$) i miała istotnie wyższy poziom siarczanu p-krezolu (PCS) niż uczestnicy badania w grupach 20 – 59 lat ($p < 0,01$), grupa 60 – 69 lat miała istotnie wyższy poziom siarczanu p-krezolu niż grupy wiekowe 20 – 39 lat ($p < 0,05$). Zdrowe starzenie się wiąże się ze wzrostem stężeń siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu w surowicy, które nie są związane ze stężeniami tryptofanu i tyrozyny w surowicy. Stężenia siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu w surowicy korelowały dodatnio z wiekiem, ale nie odpowiednio z tryptofanem i tyrozyną, istniała również istotna dodatnia korelacja między toksynami mocznicowymi a stężeniem cystatyny C w surowicy oraz ujemna korelacja między toksynami

mocznicowymi a GFR. Jednak we wszystkich badanych grupach wiekowych stężenie kreatyniny i cystatyny C w surowicy mieściło się w normie.

Stężenie IS i PCS w surowicy osób zdrowych



Rysunek 3 Stężenie IS i PCS w surowicy osób zdrowych w różnych grupach wiekowych

Starzenie się może skutkować nagromadzeniem toksyn mocznicowych, które potencjalnie mogłyby dołączyć do zbioru czynników ryzyka chorób związanych z wiekiem. Te dwie toksyny są najbardziej rozróżniającymi biomarkerami obniżonej czynności nerek i są związane z chorobami układu krążenia, a także z postępującą utratą funkcji nerek.

Stężenie toksyn mocznicowych w surowicy i ich wpływ na patogenezę poszczególnych chorób bada się głównie u pacjentów z PChN. Niniejsze badanie obejmowało osoby zdrowe i oceniało poziomy IS i PCS w surowicy w odniesieniu do wieku. Nie stwierdzono różnic w grupach wiekowych poniżej 70 – 90 lat w przypadku IS i poniżej 60 – 90 lat w przypadku PCS, dlatego też przeanalizowano dane w dwóch podgrupach: poniżej i powyżej 65 roku życia. Potwierdzono wzrost IS i PCS u zdrowych osób w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu z młodszymi uczestnikami.

Pojawiające się dowody sugerują, że zatrzymywanie w organizmie toksyn mocznicowych może być głównym czynnikiem współistniejących chorób zapalnych i naczyniowych związanych z zespołem mocznicowym. Związany z wiekiem wzrost IS i PCS w surowicy może odgrywać tę samą rolę w ogólnym starzeniu. W związku z tym otrzymane wyniki mogą być ważne z punktu widzenia patogenezы chorób związanych z wiekiem.

Jak już wspomniano, w niniejszym badaniu nie znaleziono korelacji między poziomami IS i PCS w surowicy a poziomami ich prekursorów.

Podsumowując, zdrowe starzenie się związane jest ze wzrostem IS i PCS jednakże poziomy ich prekursorów, tryptofanu i tyrozyny w surowicy, nie wpływają na ten wzrost.

Zwiększony poziom toksyn mocznicowych związanych z białkami może być jednym z czynników ryzyka chorób związanych z wiekiem i służyć jako dodatkowy marker starzenia.

Laboratory blood test results beyond normal ranges could not be attributed to healthy aging.

Cykl prac omawiających immunologiczne aspekty starzenia się organizmu zamyka artykuł pt. „Laboratory blood test results beyond normal ranges could not be attributed to healthy aging.”, którego autorami są Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Pączek Leszek opublikowany w 2018 roku w *Medicine* opisujący jak wyniki badań krwi mają zasadnicze znaczenie dla postępowania klinicznego i mogą zmieniać się w ciągu życia, odzwierciedlając starzenie się organizmu.

Celem pracy było zbadanie poziomów parametrów diagnostycznych świadczących o czynności wątroby, nerek i szpiku kostnego oraz zbadanie ich dynamiki w funkcji wieku jak również porównanie uzyskanych wyników z zastosowanymi zakresami laboratoryjnymi.

Zbadano poziomy kreatyniny w surowicy, współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR), efektywny przepływ krwi i osocza przez nerki (ERBF i ERPF), pH moczu, lipokalinę związaną z żelatynazą neutrofilową w moczu (NGAL), a także poziomy transaminaz (AST, ALT), bilirubiny, całkowitego cholesterolu (TC), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i morfologię krwi. Wszystkie parametry mieściły się w normie we wszystkich grupach.

Starzenie się to proces powodujący stopniowy spadek funkcji i zmiany strukturalne wielu narządów. Różnica między fizjologicznym starzeniem się a patologicznym procesem chorobowym, który pogarsza zdolność dowolnego organu do utrzymania swojej funkcji jest niewielka.

W starzejącej się nerce część kłębuszków nerkowych zostaje zastąpiona tkanką włóknistą. Zmniejsza to współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) i efektywny przepływ osocza i krwi w nerkach (ERPF i ERBF). Inne zmiany obejmują pogrubienie błony wewnętrznej, zwłóknienie i atrofię niektórych kanalików. W przeprowadzonych badaniach poziom kreatyniny w surowicy, pH moczu i poziom NGAL w moczu mieściły się w granicach wartości referencyjnych dla wszystkich podgrup, pomimo różnic między nimi.

Istnieje wiele podobieństw między starzejącą się nerką a przewlekłą chorobą nerek (PChN). Jednym z nich jest obniżony GFR. W zdrowym starzeniu się spadek GFR nie jest tak gwałtowny jak w PChN. Prawidłowe wartości GFR u osób starszych wnoszą wiele informacji przy rozpoznaniu PChN. Pacjentów z PChN można łatwo pomylić z osobami w wieku

podeszłym, gdy ocenia się czynność nerek wyłącznie na podstawie GFR. Poziom kreatyniny w surowicy jest kolejnym użytecznym wskaźnikiem czynności nerek. W zdrowym starzeniu się poziom pozostaje w zakresie, ale w PChN zawsze jest podwyższony.

Poziom bilirubiny, AST, ALT i INR w surowicy we wszystkich badanych podgrupach mieściły się w granicach wartości referencyjnych mimo iż różniły się między sobą. Wiek był skorelowany z bilirubiną w surowicy ($p = 0,01$). Stwierdzono słabą korelację między ALT a wiekiem ($p = 0,01$). Nie znaleziono żadnego związku między wiekiem a INR. Zarówno płeć, jak i wiek były skorelowane z całkowitym cholesterolem w surowicy.

Konsekwencje starzenia się wątroby są w dużej mierze nieznane. W niniejszej pracy zbadano takie parametry jak bilirubina i transaminazy. Poziom bilirubiny w surowicy był stały w każdym wieku. Wyższe poziomy AST i ALT obserwowano u mężczyzn niż u kobiet w grupie poniżej 65 lat. Najwyższe poziomy ALT występowały u mężczyzn w wieku od 20 do 49 lat, a tej zależnej od wieku zmienności nie obserwowano u kobiet. Nasze wyniki są zbieżne z ustaleniami zespołu Danielsson, który również wykazał dodatnią korelację między wiekiem a ALT u mężczyzn.

Wszystkie parametry czynności szpiku kostnego mieściły się w zakresach referencyjnych we wszystkich podgrupach pomimo różnic między nimi.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych korelacji między wiekiem a liczbą białych krwinek, neutrofilii, limfocytów, monocytów, eozynofili czy bazofili. Stwierdzono słabą korelację między wiekiem a liczbą czerwonych krwinek ($p = 0,05$), stężeniem hemoglobiny ($p = 0,05$) i liczbą płytek krwi ($p = 0,05$).

W pracy zbadano wybrane parametry wskazujące na czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego u osób zdrowych. Pomimo dobrze znanych zmian związanych z wiekiem wszystkie parametry mieściły się w normalnych zakresach odniesienia. Najpierw przeanalizowano poziomy tych parametrów w surowicy oddzielnie u mężczyzn i kobiet w wieku od 20 do 90 lat w każdej kolejnej dekadzie życia. Następnie umieszczono mężczyzn i kobiety w podgrupach: w wieku poniżej 65 lat i powyżej 65 lat.

Pomimo zmian parametrów wskazujących na pogorszenie funkcji związane z wiekiem, rezerwa czynnościowa narządów była wystarczająco wysoka, aby zrównoważyć ten spadek.

Podsumowując, rezerwa funkcjonalna u zdrowej, starzejącej się populacji jest wystarczająco wysoka, aby zrównoważyć zależne od wieku strukturalne i funkcjonalne pogorszenie czynności nerek, wątroby i szpiku kostnego. Wyniki badań krwi wykazały normalne wartości i wskazywały, że to choroba, a nie czynniki fizjologiczne lub zdrowe starzenie się, powoduje zmianę tych parametrów.

Cykl prac omawia zmiany związane z wiekiem pojawiające się na wielu płaszczyznach. Niezależnie od badanych parametrów mogą one stanowić dodatkowe diagnostyczne markery starzenia się i po wnikliwej analizie uzupełnić zbiór wykorzystywanych dotychczas.

Bibliografia (poza wykorzystaną w cyklu prac)

- 1 Marchewka A., Dąbrowski Z., Żołądź JA. Fizjologia starzenia się. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013
- 2 Wieczorowska-Tobis K., Talarska D. (red.) Geriatria i pielęgniarstwo geriatryczne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008
- 3 Tereshina EV. Metabolic abnormalities as a basic for age-dependt diseases and ageing? State of the art. Adv. Gerontol 2009; 22: 129-138
- 4 Bahler C., Huber CA, Brungger B, Reich O. Multimorbidity, health care utilization and coasts in an elderly community-dwelling population: a claim data based observational study. BMC Health Serv Res 2015: 15: 23
- 5 Wąsik M. (red.) Diagnostyka Laboratoryjna; Akademia Medyczna w Warszawie; Warszawa 2003

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

Dorobek naukowy zgodnie z załączoną analizą bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

Liczba prac: 33

Łączna punktacja IF: 58,434

Łączna punktacja MNiSW: 1000 (stare)/1795 (nowe)

Liczba prac oryginalnych: 31

Liczba prac poglądowych: 2

Liczba prac z pierwszym autorstwem lub autorstwem korespondencyjnym: 11

Indeks Hirscha wg. Scopus (z dnia 25.11.2020): 8

Cytowania bez autocytowań wg. Scopus (z dnia 25.11.2020): 150

w tym:

po doktoracie

Liczba prac: 31

Łączna punktacja IF: 57,472

Łączna punktacja MNiSW: 985/1795

przed doktoratem

Liczba prac: 2

Łączna punktacja IF: 0,962

Łączna punktacja MNiSW: 15/0

Tytuł cyklu: Enzymy proteolityczne w różnych procesach fizjologicznych i patologicznych

Liczba prac: 7

Łączna punktacja IF: 13,963

Łączna punktacja MNiSW: 175(stare)/430 (nowe)

- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra (autor korespondencyjny)**, Bartłomiejczyk Irena Antonina, Górnicka Barbara, Pączek Leszek. Strong association between fibronectin accumulation and lowered cathepsin B activity in glomeruli of diabetic rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2012; 63(5): 525-530.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,476

Punkty MNiSW: 25/70

- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra (autor korespondencyjny)**, Bartłomiejczyk Irena, Wirkowska Agnieszka, Koperski Łukasz, Górnicka Barbara, Pączek Leszek. The blocking on the Cathepsin B and Fibronectin accumulation in kidney glomeruli of diabetic rats. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 2015: 1-11.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,376

Punkty MNiSW: 20/40

Praca, która powstała we współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Ostrowski:

- Korytowska Natalia, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra (współautor na prawach pierwszego autora)**, Raćkowska Emilia, Gilbert Anna, Sieńko Jerzy, Kotowski Maciej, Nowacki Adam, Wroczyński Piotr Paweł, Pączek Leszek. Activity of cathepsin B in serum of patients after kidney transplantation depends on glucocorticosteroids treatment. *Annals of Transplantation*. 2015; 20: 622-626.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 1,032

Punkty MNiSW: 20/40

Prace, które powstały we współpracy z Zakładem Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Czarkowska-Pączek:

- Gilbert Anna, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Żendzian-Piotrowska Małgorzata, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława. Training differentially regulates elastin level and proteolysis in skeletal and heart muscles and aorta in healthy rats. *Biology Open*. 2016; 5(5): 556-562.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,095

Punkty MNiSW: 30/70

- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Piekarczyk-Persa Joanna, Żendzian-Piotrowska Małgorzata. One session of exercise regulates cathepsin B activity in the livers of trained and untrained rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017; 68(5): 715-720.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,478

Punkty MNiSW: 25/70

- Gilbert-Matuszak Anna, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Żendzian-Piotrowska Małgorzata, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława. The influence of heavy physical effort

on proteolytic adaptations in skeletal and heart muscle and aorta in rats. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018; 25(4): 605-609.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 1,03

Punkty MNiSW: 30/70

Praca, która powstała we współpracy z I Katedrą i Kliniką Położnictwa i Ginekologii Uniwersyteckiego Centrum Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś:

- Cyganek Anna Barbara, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra (współautor na prawach pierwszego autora)**, Jarmużek Patrycja, Grzechocińska Barbara, Jabiry-Zieniewicz Zoulikha, Pączek Leszek, Wielgoś Mirosław Zbigniew. Activity of proteolytic enzymes and level of cystatin C in the peripartum period. *BioMed Research International*. 2016; 2016: 1-5.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,476

Punkty MNiSW: 25/70

Enzymy proteolityczne w różnych procesach fizjologicznych i patologicznych

Zainteresowanie tematyką enzymów proteolitycznych towarzyszy mi od momentu rozpoczęcia badań do pracy doktorskiej pt. „Aktywność katepsyny B, katepsyny L, kolagenazy, tripsyny i plazminy u pacjentów po przeszczepieniu wątroby”. W kolejnych latach zbadane zostały przeze mnie różne enzymy w różnym materiale zarówno ludzkim jak i zwierzęcym. Wyniki tych badań zostały opublikowane w poniższych siedmiu pracach.

Dużą część publikacji z niniejszego cyklu poświęcona jest enzymom proteolitycznym w tkankach 60 szczurów płci męskiej niekrewniaczego stada Wistar poddanych wysiłkowi fizycznemu. Połowa z nich stanowiła grupę badaną poddaną sześciotygodniowemu treningowi wytrzymałościowemu (T) a druga połowa – grupę kontrolną, która nie trenowała (UT). Po ostatniej sesji treningowej szczury T i UT podzielono losowo na 3 podgrupy. Dziesięć szczurów z każdej grupy uśmiercono (Tpre, UTpre). Pozostałe 20 szczurów z każdej grupy wykonywało przez 60 minut ćwiczenia aerobowe i uśmiercono je natychmiast po wysiłku (T0h, UT0h) lub 3 godziny później (T3h, UT3h). Wszystkie procedury stosowane w badaniach zostały zaaprobowane przez Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w

Białymstoku (Uchwała nr 23/2011). Po zakończonym eksperymencie pobrano m.in. mięśnie, serce, aorty i wątrobę, które zamrożono w temperaturze -80°C aby stanowiły materiał do dalszych badań.

Badanymi enzymami były tu: elastaza, katepsyna B, katepsyna K, plazmina.

W projekcie wykorzystano metody: PCR w czasie rzeczywistym (real time PCR, rtPCR) do oceny ekspresji genów dla badanych enzymów, wspomnianą już wcześniej metodę immunoenzymatyczną ELISA do zmierzenia stężenia białka, aktywność enzymów natomiast zbadano także omówioną już metodą spektrofotometryczną.

W projekcie tym zbadano wpływ wysiłku fizycznego na ekspresję, stężenie i aktywność elastazy, katepsyny K i plazminy w mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym i aortach szczurów. Wyniki opisano w publikacjach: „The influence of heavy physical effort on proteolytic adaptations in skeletal and heart muscle and aorta in rats” autorstwa Gilbert-Matuszak Anna, Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Żendzian-Piotrowska Małgorzata, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława opublikowanej w *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* w 2018 roku oraz „Training differentially regulates elastin level and proteolysis in skeletal and heart muscles and aorta in healthy rats” autorstwa Gilbert Anna, Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Żendzian-Piotrowska Małgorzata, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława opublikowanej w *Biology Open* w 2016 roku.

Aktywność katepsyny K i plazminy wzrosła w mięśniu u szczurów bez długotrwałego treningu, ale zaraz po treningu krótkotrwałym (UT0h vs. UTpre), aktywność plazminy wzrosła również u szczurów bez długotrwałego treningu, ale w 3 godziny po treningu krótkotrwałym (UT3h vs. UTpre). Aktywność elastazy, katepsyny K i plazminy wzrosła w mięśniu sercowym u szczurów po długotrwałym treningu, ale po treningu krótkotrwałym niezależnie od momentu pobrania materiału (T0h i T3h vs. Tpre). Nie zaobserwowano różnic aktywności badanych enzymów w aorcie.

Stężenie elastyny było istotnie wyższe w mięśniach szkieletowych ($p < 0,01$) i mięśniu sercowym ($p < 0,01$) u szczurów trenujących niż u tych, które nie trenowały (T vs. UT), tych różnic nie zaobserwowano w aorcie.

Chociaż poziomy mRNA w mięśniach szkieletowych nie różniły się między grupami, aktywność elastazy ($p < 0,05$), katepsyny K ($p < 0,05$) i plazminy ($p < 0,01$) była wyższa u wytrenowanych szczurów (T). Ekspresja genu dla katepsyny K ($p < 0,05$) była wyższa w mięśniu sercowym u wytrenowanych szczurów (T), ale aktywność enzymatyczna nie. Aktywność enzymów w aorcie nie różniła się między grupami.

Zwiększona zawartość elastyny w mięśniach może skutkować lepszą adaptacją do wysiłku, podobnie jak przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej w mięśniach szkieletowych. Zatem pojedynczy wysiłek fizyczny wywołał różne odpowiedzi w tkankach szczurów T w porównaniu z UT. Zwiększony poziom enzymów proteolitycznych w mięśniach może wpływać na przebudowę tkanki. Ćwiczenia fizyczne powodują zmiany adaptacyjne, głównie w mięśniach, ale oddziałują także na inne narządy, w tym wątrobę. Katepsyna B jest proteazą związaną z obrotem białek i degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej. W tym badaniu zbadano wpływ jednej sesji ćwiczeń i treningu wytrzymałościowego na mRNA, poziom białka i aktywność katepsyny B w wątrobie szczura. Jedna sesja ćwiczeń lub trening nie wpłynęła na ekspresję genu katepsyny B ani stężenie białka w żadnym z badanych punktów czasowych. U nietrenowanych szczurów aktywność katepsyny B spadła 3 godziny po jednej sesji ćwiczeń ($p < 0,05$). U wytrenowanych szczurów aktywność katepsyny B wzrosła natychmiast ($p < 0,01$) po jednej sesji ćwiczeń. Trening nie wpłynął na wyjściową aktywność katepsyny B.

Podsumowując, jedna sesja ćwiczeń wpłynęła w różny sposób na aktywność katepsyny B w wątrobie, w zależności od statusu treningu. Powyższym zagadnieniom poświęcona została praca pt. „One session of exercise regulates cathepsin B activity in the livers of trained and untrained rats”, której autorami są Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Piekarczyk-Persa Joanna, Żendzian-Piotrowska Małgorzata opublikowana w *Journal of Physiology and Pharmacology* w 2017 roku.

Materiał do kolejnych badań stanowiły tkanki szczurze, u których wyindukowano cukrzycę typu 2. Badania te opisano w artykułach „The blocking on the Cathepsin B and Fibronectin accumulation in kidney glomeruli of diabetic rats” autorstwa Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Bartłomiejczyk Irena, Wirkowska Agnieszka, Koperski Łukasz, Górnicka Barbara, Pączek Leszek, który ukazał się w 2015 roku w *International Journal of Endocrinology* oraz „Strong association between fibronectin accumulation and lowered cathepsin B activity in glomeruli of diabetic rats”, który powstał na podstawie badań przeprowadzonych przez Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Bartłomiejczyk Irena Antonina, Górnicka Barbara, Pączek Leszek opublikowanej w *Journal of Physiology and Pharmacology* w roku 2012.

W nefropatii cukrzycowej postępująca akumulacja białek macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) wynika z braku równowagi między szlakiem syntezy i degradacji. Podczas gdy rola różnych metaloproteinaz macierzy w upośledzonej degradacji ECM została szczegółowo zbadana, funkcja lizosomalnych proteinaz cysteinowych nie została należycie zbadana.

Hiperglikemia powoduje aktywację tkankowej angiotensyny II. Angiotensyna II stymuluje syntezę białek ECM i powoduje zmniejszenie aktywności enzymów proteolitycznych.

Celem prac była ocena wpływu wielopoziomowego blokowania układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS), aktywności katepsyny B i akumulacji fibronektyny w kłębuszkach nerkowych u szczurów w modelu cukrzycy jak również zbadanie potencjalnego związku między nagromadzoną fibronektyną a aktywnością katepsyny B w izolowanych kłębuszkach nerkowych szczurów chorych na cukrzycę i zdrowych.

W pracy opisującej proces leczenia uwzględniono sześćdziesiąt szczurów płci męskiej niekrewniaczego stada Wistar. Cukrzycę wywołano dożylnym podawaniem streptozotocyny. Zwierzęta przydzielono losowo do sześciu grup po dziesięć szczurów w grupie. Szczurom w czterech grupach podawano inhibitory RAAS: enalapril (EN), losartan (LOS), enalapril plus losartan (EN + LOS) i spironolakton (SPIR); inna grupa otrzymywała dihydralazynę (DIH), a szczury z grupy kontrolnej z cukrzycą (DM) nie otrzymywały żadnego leku. W drugiej pracy porównującej szczury zdrowe i szczury z wyindukowaną cukrzycą streptozotocynową uwzględniono 20 szczurów: 10 zdrowych i 10 z cukrzycą. Po 6 tygodniach eksperyment zakończono, szczurom zmierzono ciśnienie krwi, a następnie pobrano krew i tkanki m.in. nerki i zamrożono w temperaturze -80°C . Na przeprowadzenie niniejszego badania została wydana zgoda II Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach przy Akademii Medycznej w Warszawie, obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny, nr 5/2006.

W badaniu wykorzystano metody spektrofluorometryczne, ELISA i immunohistochemiczne.

Badania wykazały, że podanie EN + LOS zwiększyło aktywność katepsyny B w homogenatach kłębuszków w porównaniu z DM. Leczenie spironolaktonem spowodowało wzrost aktywności katepsyny B w homogenacie kłębuszków nerkowych. Wartości katepsyny B w osoczu szczurów we wszystkich badanych grupach były podobne.

W homogenatach izolowanych kłębuszków nerkowych stosunek FN/białko i FN/DNA wykazywał tendencję do wyższych wartości podczas gdy stosunki katepsyny B/białko i katepsyny B/DNA były zmniejszone. Silna dodatnia korelacja między zawartością wewnątrz-kłębuszkowej FN a aktywnością katepsyny B w obu grupach sugeruje, że ta proteinaza cysteinowa przyczynia się do degradacji białka ECM fibronektyny.

Enzymy proteolityczne badane były również w surowicy ludzkiej.

Pierwszą pracą była publikacja Korytowska Natalia, Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Raćkowska Emilia, Gilbert Anna, Sieńko Jerzy, Kotowski Maciej, Nowacki Adam, Wroczyński Piotr Paweł, Pączek Leszek pt. „Activity of Cathepsin B in serum of

patients after kidney transplantation depends on glucocorticosteroids treatment”, która ukazała się w 2015 roku w *Annals of Transplantation*.

Kreatynina jest standardowym markerem do oceny funkcji przeszczepionej nerki. Wartości stężeń są wykorzystywane w równaniach matematycznych do obliczania współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR), przy czym najczęściej stosuje się wzór MDRD. Cystatyna C jest alternatywnym markerem zmian w filtracji kłębuszkowej, który jest również używany w formułach eGFR (szacowany GFR).

Celem badania było zbadanie eGFR w populacji pacjentów po przeszczepie nerki przy użyciu różnych wzorów. W badaniu wzięło udział 100 pacjentów (56 kobiet i 44 mężczyzn) w wieku 20 – 78 lat, u których przeszczep nerki wykonano od 10 lat do 10 miesięcy przed badaniem. Badanie zostało wykonane zgodnie z wytycznymi Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie nr KB-0012/83/12. Szacunkowy GFR obliczono za pomocą 4 wzorów: MDRD, CKD-EPI, CKD-EPIcys i CKD-EPImix. Występowanie wartości eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wyniosło 28% według wzoru MDRD, 23% według CKD-EPI, 25% według CKD-EPIcys i 26% według CKD-EPImix. Występowanie GFR < 60 ml/min/1,73 m² było największe w przypadku obliczeń według wzoru MDRD, a najmniejsze w przypadku obliczeń metodą CKD-EPI. Znacząca rozbieżność z testami różnych formuł eGFR sugeruje potrzebę dalszych badań w celu znalezienia najlepszego markera lub wzoru do oceny funkcji przeszczepu.

Rok później, w 2016 roku, w *BioMed Research International* ukazał się artykuł pt. „Activity of proteolytic enzymes and level of cystatin C in the peripartum period” autorstwa Cyganek Anna Barbara, Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Jarmużek Patrycja, Grzechocińska Barbara, Jabiry-Zieniewicz Zoulikha, Pączek Leszek, Wielgoś Mirosław Zbigniew opisujący ocenę aktywności katepsyny B, kolagenaz, trypsyny i plazminy oraz stężenia cystatyny C w surowicy zdrowych kobiet ciężarnych w okresie okołoporodowym. Grupa badana obejmowała 45 kobiet w ciążach niepowikłanych. Próbkę krwi pobierano w czterech punktach czasowych. Na przeprowadzenie niniejszego badania została wydana zgoda Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/210/2012. Aktywność enzymatyczną mierzono metodą spektrofлуorymetryczną.

Badania wykazały, że średnia aktywność katepsyny B i poziom cystatyny C w surowicy były istotnie wyższe w badanej grupie. Aktywność kolagenaz była istotnie niższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono różnic w aktywności kolagenaz, plazminy i trypsyny w każdym dniu okresu okołoporodowego.

Podsumowując, wysoka aktywność Katepsyny B i podwyższony poziom cystatyny C są typowe dla kobiet w późnej ciąży. Poziomy te znacznie spadają po porodzie, co może być związane z potencjalną rolą tych markerów w separacji łożyska. Niewielkie zmiany stężenia cystatyny C w okresie okołoporodowym wydają się wykluczać możliwość wykorzystania cystatyny C jako markera niewydolności nerek w okresie okołoporodowym, potrzebne są jednak dodatkowe badania.

Tytuł cyklu: *Patogeny infekcyjne w różnych procesach fizjologicznych i patologicznych*

Liczba prac: 4

Łączna punktacja IF: 7,462

Łączna punktacja MNiSW: 240(stare)/340 (nowe)

Praca, która powstała we współpracy z Kliniką Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie:

- Kiprian Dorota, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections increase the risk of death in patients with head and neck cancers receiving radiotherapy or radiochemotherapy. *Medicine*. 2018; 97(51): 1-4.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 1,87

Punkty MNiSW: 40/140

Praca nagrodzona w 2019 roku nagrodą naukową trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo publikacji dotyczącej badań nad infekcjami CMV i EBV, zwiększającymi ryzyko zgonu u pacjentów z nowotworami głowy i szyi, otrzymujących radioterapię lub radiochemioterapię.

Prace, które powstały we współpracy z Zakładem Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Czarkowska-Pączek:

- Zająć Patrycja, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**. Prevalence and molecular epidemiology of CMV and EBV among nurses working in pediatrics, transplantology, and primary health care. *Journal of Occupational Health*. 2020; 62(1): 1-7.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,289

Punkty MNiSW: 40

- Pytka Dorota Elżbieta, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**. CMV seropositivity does not increase the risk of death among elderly nursing home residents. *Pielęgniarstwo XXI wieku*. 2020; 4: 1-5

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty MNiSW: 20

Praca, która powstała we współpracy z Oddziałem Urologii Szpitala Bielańskiego w Warszawie, Kierownik: dr n. med. Piotr Kryst:

- Kryst Piotr, Poletajew Sławomir, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Gonczar Stefan, Wysocki Maciej, Kapuścińska Renata, Krajewski Wojciech, Zgliczyński Wojciech, Pączek Leszek. Epstein-Barr Virus and Human Adenovirus Viremia in renal tumors is associated with histological features of malignancy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(10):1-10

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 3,303

Punkty MNiSW: 140

Patogeny infekcyjne w różnych procesach fizjologicznych i patologicznych

Patogeny infekcyjne a przede wszystkim wirusy od dawna pozostawały w kręgu moich zainteresowań. Pracownia diagnostyczna naszej Kliniki, w której wykonywana jest analiza wiremii wirusów hepatotropowych, znacznie przybliżyła mi ten problem.

Materiałem do badań wirusów były ludzkie tkanki jak również osocze i surowica.

W projekcie wykorzystano metody: PCR w czasie rzeczywistym (real time PCR, rtPCR) do oceny wiremii badanych wirusów oraz chemiluminescencję (CMIA) do oznaczenia miana przeciwciał.

Pierwszą pracą z tematyki wirusów była publikacja pt. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections increase the risk of death in patients with head and neck cancers receiving radiotherapy or radiochemotherapy autorstwa Kiprian Dorota, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra, Pączek Leszek opublikowana w

Medicine w 2018 roku opisująca wpływ zakażeń cytomegalowirusa (CMV) i wirusa Epsteina-Barra (EBV) na ryzyko zgonu u pacjentów z nowotworami głowy i szyi otrzymującymi radioterapię lub radiochemioterapię. Materiał do badań stanowiło osocze 41 pacjentów, z których 11 otrzymywało chemioterapię a 30 radiochemioterapię pobrane przed, w trakcie leczenia i 4 tygodnie po leczeniu. Na przeprowadzenie badania została wydana zgoda Komisji Bioetycznej przy Instytucie Centrum Onkologii w Warszawie nr 44/2012. Jak już wspomniano poziom DNA wirusa oceniono za pomocą metody rtPCR.

Badania wykazały, że wykryte DNA wirusa w osoczu było związane z istotnie wyższym ryzykiem zgonu ($p < 0,05$). Infekcje wirusowe negatywnie wpływają na przeżycie pacjentów z rakiem głowy i szyi, u których należy rozważyć diagnozowanie i leczenie tych infekcji.

Kolejnym artykułem poruszającym problem wirusów w onkologii jest opublikowana dwa lata później, w 2020 roku, w *Journal of Clinical Medicine* praca autorstwa Kryst Piotr, Poletajew Sławomir, Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra, Gonczar Stefan, Wysocki Maciej, Kapuścińska Renata, Krajewski Wojciech, Zgliczyński Wojciech, Pączek Leszek pt. Epstein-Barr Virus and Human Adenovirus Viremia in Renal Tumors Is Associated with Histological Features of Malignancy. Opisuje ona związek wybranych zakażeń wirusowych: ludzkiego adenowirusa (ADV), wirusa opryszczki pospolitej HSV-1 i HSV-2, wirusa Epsteina-Barra (EBV), wirusa cytomegalii (CMV), wirusa BK (BKV) i wirusa Johna Cunninghama (JCV) z przebiegiem klinicznym raka nerkowokomórkowego (RCC). Materiał do badań stanowiła tkanka nerki i osocze pobrane od 27 pacjentów, u których wykonano częściową lub radykalną nefrektomię z powodu histologicznie potwierdzonego RCC. Badanie zostało wykonane zgodnie z wytycznymi Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/37/2017. W tym projekcie również poziom DNA wirusa oceniono za pomocą metody rtPCR. Zakażenia wirusowe rozpoznano u 10 pacjentów (37,0 %), w tym w 3 przypadkach ADV (11,1%) i 8 przypadkach EBV (29,6%). Stwierdzono, że zakażeni pacjenci mają wyższy odsetek nowotworów o wysokim stopniu złośliwości ($p < 0,05$) i wyższy odsetek brodawkowatych RCC ($p < 0,05$). Stan infekcji wirusowych nie miał wpływu na kliniczny stopień zaawansowania choroby, przebieg zabiegu operacyjnego czy przeżycie. Zakażenia EBV i ADV są częste u chorych na raka nerki i zwiększają ryzyko wystąpienia RCC wysokiego stopnia. Chociaż nie ma znaczącego wpływu na krótkoterminowe przeżycie, potrzebne są dalsze badania, aby ocenić znaczenie tych odkryć w dłuższej perspektywie.

Patogeny infekcyjne zbadano również wśród pielęgniarek pracujących w różnych profilach opieki zdrowotnej. Problem ten przedstawiono w publikacji pt. „Prevalence and molecular epidemiology of CMV and EBV among nurses working in pediatrics,

transplantology, and primary health care”, której autorami są Zając Patrycja, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra opublikowanej w *Journal of Occupational Health* w 2020 roku. Celem tego badania było określenie i porównanie częstości występowania przeciwciał i DNA wirusa cytomegalii (CMV) i wirusa Epsteina-Barra (EBV) w powyższej grupie zawodowej. Materiał do badań stanowiło osocze i surowica pochodząca od 120 kobiet, 90 pielęgniarek specjalizujących się w pediatrii, transplantologii i podstawowej opiece zdrowotnej oraz 30 kobiet niezwiązanych ze służbą zdrowia. Na przeprowadzenie niniejszego projektu została wydana zgoda Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/140/2014. W tym przypadku tak jak poprzednio do oznaczenia wirerii DNA CMV i EBV w osoczu wykorzystano metodę PCR w czasie rzeczywistym, natomiast do określenia miana przeciwciał IgM i IgG CMV oraz IgM i IgG VCA EBV w surowicy użyto chemiluminescencji (CMIA). Przeciwciała CMV IgG były obecne u 87,80 % pielęgniarek podczas gdy w grupie kontrolnej stanowiły 86,70%, EBV IgG było obecne u wszystkich badanych pielęgniarek oraz w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między podgrupami pielęgniarek a grupą kontrolną w zakresie powyższych przeciwciał. U wszystkich pielęgniarek przeciwciała CMV IgM i EBV IgM były nieobecne w surowicy. DNA wirusa CMV i EBV odnotowano tylko w grupie badanej. Nie stwierdzono go u żadnego z uczestników grupy kontrolnej. Pozytywne wyniki PCR DNA CMV i PCR DNA EBV mogą świadczyć o większym narażeniu pielęgniarek na te patogeny niż u innych osób nie zajmujących się zawodowo opieką nad pacjentem. Ponadto zaobserwowano, że poziom przeciwciał CMV IgG oraz EBV VCA IgG był zwykle powiązany z wiekiem i długością pracy pielęgniarek pediatrycznych.

Powiązana z powyższą jest ostatnia praca z niniejszego zagadnienia opublikowana w 2020 roku w *Pielęgniarstwie XXI wieku* pt. „CMV seropositivity does not increase the risk of death among elderly nursing home residents” autorstwa Pytka Dorota, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Wyczałkowska-Tomasik Aleksandra. Celem tego badania była ocena występowania przeciwciał i DNA wirusa cytomegalii (CMV) u mieszkańców domów opieki oraz wpływu zakażenia na ryzyko zgonu. Materiał do badań stanowiło osocze i surowica pochodząca od 202 pensjonariuszy domu opieki w wieku powyżej 65 lat. Badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr KB/13/2015. Do oznaczenia wirerii DNA CMV w osoczu wykorzystano metodę PCR w czasie rzeczywistym, natomiast do określenia miana przeciwciał IgM i IgG CMV w surowicy użyto chemiluminescencji (CMIA). W badanej grupie nie stwierdzono w osoczu DNA CMV. Średnie miano IgG CMV w surowicy nie różniło się między osobami, które przeżyły, a tymi,

którzy zmarli. Obserwacjom poddano badane osoby przez 3 lata od daty pobrania materiału. W tym okresie zmarło 126 osób (62,4 %). W toku badań nie wykazano, że zakażenie CMV ma jakikolwiek wpływ na ryzyko zgonu w badanej grupie.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że infekcje wirusowe mogą wpływać na ryzyko i kliniczny przebieg chorób nowotworowych jak również mieć istotny wpływ na inne stany zarówno patologiczne jak i fizjologiczne.

Pozostałe publikacje

po doktoracie

Liczba prac: 16

Łączna punktacja IF: 27,777

Łączna punktacja MNiSW: 460 (stare)/705 (nowe)

Przez wszystkie lata mojej aktywności zawodowej powstało szereg publikacji poruszających problem m.in. immunologicznych zagadnień związanych ze stanami fizjologicznymi i patologicznymi, pośrednio nawiązujących do tematyki głównych zainteresowań.

- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra (autor korespondencyjny)**, Żegarska Jolanta. Łańcuchowa reakcja polimerazy w czasie rzeczywistym – zastosowanie w badaniach naukowych i diagnostyce medycznej. *Przegląd Lekarski*. 2009; 66(4): 209-212.

Rodzaj publikacji: praca poglądowa

Punkty MNiSW: 6/0

- Bartłomiejczyk Irena Antonina, Wirkowska Agnieszka, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Garlińska Marzena, Gala Kamila, Pączek Leszek. Porównanie metod immunologicznych EMIT i CMIA – oznaczanie stężenia tacrolimusu we krwi pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby. *Doniesienie wstępne. Diagnostyka Laboratoryjna*. 2010; 46(4): 391-393.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty MNiSW: 2/0

- Nowak Marcin, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Włodarczyk Zbigniew, Pączek Leszek. The role of the kidney in the systemic elimination of interleukin 6, platelet-derived

growth factor and transforming growth factor beta. *Cytokine*. 2012; 59(2): 258-263.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,518

Punkty MNiSW: 25/70

- Raćkowska Emilia, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra (współautor na prawach pierwszego autora)**, Korytowska Natalia, Pączek Leszek. Comparison of two methods for determination of NGAL level in urine: ELISA and CMIA. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016; 30(6): 956-960.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 1,521

Punkty MNiSW: 20/40

Praca, która powstała we współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Kierownik prof. dr hab. n. med. Marek Krawczyk /prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zieniewicz:

- Kornasiewicz Oskar Maria, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Kobryń Konrad, Zieniewicz Krzysztof Jarosław, Krawczyk Marek Stanisław, Pączek Leszek. Expression of HGF, TGF-alpha and IL-6 genes in liver haemangioma. *Experimental and Clinical Hepatology*. 2009; 5(3-4): 35-37.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty MNiSW: 6/0

Praca, która powstała we współpracy z Kliniką Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Antoni Krzeski/prof. dr hab. n. med. Kazimierz Niemczyk:

- Tuszyńska Anna, Krzeski Antoni, Postuła Marek Antoni, Pączek Leszek, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Górnicka Barbara, Pykało Roman. Inflammatory cytokines gene expression in bone tissue from patients with chronic rhinosinusitis – a preliminary study. *Rhinology*. 2010; 48(4): 415-419.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 0,803

Punkty MNiSW: 32/70

Praca, która powstała we współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Ostrowski:

- Sieńko Jerzy, Jasiczek Agata, Pączek Leszek, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Kotowski Maciej, Nowacki Adam, Sulikowski Tadeusz, Romanowski Maciej, Ostrowski Marek. Evaluation of renal graft function based on standard mathematical formulas. *Annals of Transplantation*. 2014; 19: 452-455.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 1,261

Punkty MNiSW: 20/40

Praca, która powstała we współpracy z Kliniką Hematologii i Transplantacji Szpiku Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, Kierownik: dr hab. n. med. Marcin Pasiarski, prof. UJK:

- Stelmach-Goldyś Agnieszka, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek. Serum cystatin C and serum and urine NGAL in the kidney function assessment of patients with MGUS. *European Journal of Haematology*. 2015; 94(2): 162-168.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,544

Punkty MNiSW: 20/40

Prace, które powstały we współpracy z Zakładem Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marcin Ufnal:

- Sikora Mariusz, Konopelski Piotr, Pham Kinga, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Ufnal Marcin. Repeated restraint stress produces acute and chronic changes in hemodynamic parameters in rats. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*. 2016; 19(6): 621-629.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,59

Punkty MNiSW: 25/70

- Huc Tomasz, Drapała Adrian, Gawryś Marta, Konop Marek, Maksymiuk Klaudia, Zaorska Ewelina, Samborowska Emilia, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek, Dadlez Michał, Ufnal Marcin. Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018; 315(6): 1805-1820.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 4,048

Punkty MNiSW: 35/100

Praca nagrodzona w 2019 roku nagrodą Article Impact Award 2018 The American Journal of Physiology oraz w 2018 roku nagrodą APS Select The American Physiological Society.

Prace, które powstały we współpracy z Zakładem Bioanalizy i Analizy Leków Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. farm. Piotr Wroczyński:

- Korytowska Natalia, Sankowski Bartłomiej, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek, Wroczyński Piotr Paweł, Giebułtowicz Joanna. The utility of saliva testing in the estimation of uremic toxin levels in serum. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018; 57(2): 230-237.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 3,638

Punkty MNiSW: 35/100

Praca nagrodzona w 2019 roku nagrodą naukową trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo publikacji dotyczącej badań nad użytecznością śliny w szacowaniu stężeń toksyn mocznicowych w surowicy.

- Korytowska Natalia, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Wiśniewska Agnieszka, Pączek Leszek, Giebułtowicz Joanna. Development of the LC-MS/MS method for determining the p-cresol level in plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019; 167: 149-154.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 3,209

Punkty MNiSW: 100

Praca, która powstała we współpracy z Kliniką Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie:

- Kiprian Dorota, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Fuksiewicz Małgorzata, Kotowicz Beata, Pączek Leszek. Radiotherapy and radiochemotherapy increase serum levels of pro-inflammatory interleukin-6 and C-reactive protein in patients with head and neck cancers. *Translational Cancer Research*. 2018; 7(1): 41-47.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 1,07

Punkty MNiSW: 15/0

Prace, które powstały we współpracy z Zakładem Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Czarkowska-Pączek:

- Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława, Piekarczyk-Persa Joanna, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Żendzian-Piotrowska Małgorzata, Pączek Leszek. Increased TNF- α and TGF- β concentrations in rat liver after intense exercise. *Polish Annals of Medicine - Rocznik Medyczny*. 2018; 25(1): 98-102.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty MNiSW: 14/0

- Sadowska Anna, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Zegarow Paweł, Czarkowska-Pączek Bożena Stanisława. Depression but not inflammatory markers are increased in family versus nonfamily caregivers of persons with dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2020; :1-8.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,125

Punkty MNiSW: 100

Praca, która powstała we współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk:

- Gomółka Małgorzata, Niemczyk Longin Bartłomiej, Szamotulska Katarzyna, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Rymarz Aleksandra, Smoszna Jerzy, Jasik Mariusz Jerzy, Pączek Leszek, Niemczyk Stanisław. Protein-bound solute clearance during hemodialysis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019; 1153: 69-77.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 2,45

Punkty MNiSW: 5/0

przed doktoratem

Liczba prac: 2

Łączna punktacja IF: 0,962

Łączna punktacja MNiSW: 15/0

- Żegarska Jolanta, Pączek Leszek, Pawłowska Monika, **Wyczalkowska Aleksandra**, Michalska Wanda, Ziółkowski Jacek, Górski Andrzej, Rowiński Wojciech, Kosieradzki Maciej, Kwiatkowski Artur Remigiusz, Górnicka Barbara, Ziarkiewicz-Wróblewska Bogna. Increased mRNA expression of transforming growth factor beta in the arterial wall of chronically rejected renal allografts in humans. *Transplantation Proceedings*. 2006; 38(1): 115-118.

Rodzaj publikacji: praca oryginalna

Punkty IF: 0,962

Punkty MNiSW: 10/0

- Kamińska Agnieszka, **Wyczalkowska Aleksandra**. Rozwój i perspektywy prac nad sztuczną wątrobą. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2006; 115(5): 1080-1085.

Rodzaj publikacji: praca poglądowa

Punkty MNiSW: 5/0

Udział w projektach naukowych finansowanych ze środków zewnętrznych:

- 2017 – 2024: NIH-NIDDK; na mocy Zarządzenia Rektora nr 91/207 z dnia 03.08.2017; Cure Glomerulonephropathy Network (CureGN); Columbia University Medical Center; Nowy Jork, USA

W 2019 roku współpraca z National Institute of Health, której efektem są liczne badania naukowe w dziedzinie nefrologii została nagrodzona przez JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nagrodą specjalną zespołową.

- 2017 – 2018: LIDER/028/565/L-5/13/NCBR/2014, Wykrywanie zagrożenia nagłą śmiercią łóżeczkową.; Kierownik: dr n. med. Paweł Szczęsny; Zakład Bioinformatyki Instytutu Biochemii i Biofizyki Polska Akademia Nauk i Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa

- 2011 – 2013: 3E152R Opracowanie metod diagnostycznych i podstaw do leczenia zapalenia śródmiąższowego, łagodnego przerostu stercza, raka stercza, w oparciu o analizę stanu zapalnego w drogach moczowych jako czynnika sprawczego zmian miejscowych i ogólnoustrojowych; Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; Kierownik: prof. dr hab. Piotr Radziszewski

Udział w projektach naukowych finansowanych ze środków WUM

- 2007 – 2008: 1W21/WP1/07/08, Wpływ leków hipotensyjnych na syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej aort w przebiegu cukrzycy; Kierownik merytoryczny: mgr **Aleksandra Wyczalkowska-Tomasik**

Wykaz doniesień zjazdowych

- Korytowska Natalia, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek, Giebułtowicz Joanna. The utility of targeted metabolomics of saliva in the monitoring of uremic toxins level in plasma of kidney transplant recipients. VI Konferencja naukowa „Metabolomics Circle”. 15-16.11.2019 Olsztyn, Polska, potwierdzenie: książka streszczeń

- Czarkowska-Pączek Bożena, Stelmach-Gołdyś Agnieszka, **Wyczalkowka-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek. Low Level of Serum NGAL in MGUS Patients Could Contribute to Higher Risk of Infections. 17th Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS 2017). 14-17.06.2017 Chicago, USA, potwierdzenie: informacja o przyjęciu abstraktu

- Korytowska Natalia, Giebułtowicz Joanna, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek, Wroczyński Piotr. Monitoring of kidneys function in kidney transplant recipients using concentration of uraemic toxins: p-cresol sulphate and indoxyl sulphate. 3rd Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (LIMC), 02-03.12.2016 Lublin, Polska, potwierdzenie: książka streszczeń
- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Czarkowska-Pączek Bożena, Pączek Leszek. The different methods to estimate eGFR in healthy people group; International Conference on System Biology (ICSB 2016). 15-21.09.2016. Barcelona, Hiszpania, potwierdzenie: informacja o przyjęciu abstraktu
- Giebułtowicz Joanna, Sankowski Bartłomiej, Korytowska Natalia, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek, Wroczyński Piotr. Determination diagnostic value of uremic toxins in saliva using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). 18th International Symposium on Advances in Extraction Technologies & 22nd International Symposium on Separation Sciences (ExTech-ISSS'2016), 03-06.07.2016 Toruń, Polska, potwierdzenie: książka streszczeń
- Krzemińska Emilia, Giebułtowicz Joanna, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Pączek Leszek, Wroczyński Piotr. Enantioselective analysis of plasma free amino acid in renal transplant recipients using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). 18th International Symposium on advances in extraction technologies & 22nd International Symposium on Separation Science 03-06.07.2016 Toruń, Polska, potwierdzenie: książka streszczeń
- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Bartłomiejczyk Irena, Burdzińska Anna, Górnicka Barbara, Pączek Leszek. Renal fibronectin accumulation is associated with altered lysosomal cystein proteinase activity in streptozotocin treated rats. FEBS Advanced Lecture Course Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets (FEBS-MPST 2013). 26.09-01.10.2013 Kos, Grecja, potwierdzenie: książka streszczeń
- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Michalska Wanda, Pączek Leszek. The activity of cathepsin B and L in human serum during ageing. The Ninth Asia/Oceania Regional

Congress of Gerontology and Geriatrics. 23-27.10.2011 Melbourne, Australia, potwierdzenie: informacja o przyjęciu abstraktu

- Bartłomiejczyk Irena, Wirkowska Agnieszka, Garlińska Marzena, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**, Gala Kamila, Pączek Leszek. Monitorowanie stężenia Tacrolimusu we krwi pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby – porównanie metod immunologicznych EMIT i CMIA. XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej. 14-17.09.2010 Wisła, Polska, potwierdzenie: agenda

- **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**. Tacrolimus – monitorowanie stężenia leku we krwi pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki. Obserwacje własne. IV Konferencja naukowo-szkoleniowa pt. „Współczesne problemy leczenia immunosupresyjnego w świetle terapii monitorowanej stężeniem leku”. 17.03.2009 Warszawa, Polska, potwierdzenie: agenda

- Nowak Marcin, Włodarczyk Zbigniew, **Wyczalkowska-Tomasik Aleksandra**; Pączek Leszek. The role of the kidney in the systemic elimination of selected cytokines and growth factors. XXII International Congress of The Transplantation Society. 10-14.08.2008 Sydney, Australia, potwierdzenie: książka streszczeń

- Żegarska Jolanta, Pączek Leszek, Pawłowska Monika, **Wyczalkowska Aleksandra**, Michalska Wanda, Ziółkowski Jacek, Górski Andrzej, Rowiński Wojciech, Kosieradzki Maciej, Kwiatkowski Artur, Górnicka Barbara, Ziarkiewicz-Wróblewska Bogna. Increased mRNA expression of Transforming Growth Factor Beta in the arterial wall of chronically rejected renal allografts in human. VII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego. 12-14.05.2005 Wisła, Polska, potwierdzenie: książka streszczeń

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

Praca dydaktyczna

- 2013/2014: promotor pracy magisterskiej: Aktywność trypsyny, plazminy i kolagenaz w surowicy pacjentek w okresie okołoporodowym; Warszawski Uniwersytet Medyczny Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, mgr Daria Pawliczak

- 2012/2013: promotor pracy magisterskiej: Ocena aktywności enzymów proteolitycznych w surowicy pacjentów po przeszczepieniu nerki; Warszawski Uniwersytet Medyczny Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, mgr Natalia Korytowska
- 2012/2013: promotor pracy magisterskiej: Stężenie markerów: NGAL, CRP i IL-8 w procesie starzenia się organizmu; Warszawski Uniwersytet Medyczny Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, mgr Emilia Krzemińska
- 2009/2010: promotor pracy magisterskiej: Cystatyna C, Katepsyna B i kreatynina – markery niewydolności nerek; Warszawski Uniwersytet Medyczny Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, mgr Magdalena Czopek
- 2004-2008: praca dydaktyczna ze studentami I i II Wydziału Lekarskiego (Diagnostyka medyczna) oraz Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Propedeutyka zdrowia i choroby)

Praca organizacyjna

2014 – obecnie: praca na stanowisku zastępcy Kierownika Pracowni Specjalistycznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o profilu medycznego laboratorium diagnostycznego i naukowo-badawczego. Laboratorium wyposażone jest w aparaturę pomiarowo-badawczą. Laboratorium uczestniczy w programach zewnętrznej kontroli jakości badań: Międzynarodowy Program Kontroli Jakości Diagnostyki Molekularnej. Pracownia wpisana jest do rejestru Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych pod numerem 2252. Działalność diagnostyczna oparta jest na diagnostyce molekularnej – HCV RNA, HBV DNA metodą Real Time PCR, naukowo-badawcza natomiast na badaniu ekspresji genów – real time PCR, elektroforeza, badania stężenia białek – ELISA, Western Blot, Luminex, badania aktywności enzymów – spektrofлуorymetria.

Kształcenie podyplomowe

- w toku: Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego specjalizacja w zakresie Laboratoryjnej Diagnostyki Medycznej

- kursy, szkolenia i konferencje naukowe potwierdzonych certyfikatami m.in. w Krajowej Izbie Diagnostów Laboratoryjnych i Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego

Członkostwo w towarzystwach naukowych

- 2013 – obecnie: Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
- 2003 – obecnie: Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych

Nagrody i odznaczenia

2020

- nagroda JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za udział w oryginalnych i twórczych badaniach naukowych oraz wzorową postawę w realizacji powierzonych zadań i wyróżniające efekty pracy

2019

- nagroda specjalna indywidualna JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za udział w oryginalnych i twórczych badaniach naukowych oraz znaczący wkład w budowaniu dorobku naukowego Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
- nagroda naukowa trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo publikacji dotyczącej badań nad użytecznością śliny w szacowaniu stężeń toksyn mocznicowych w surowicy
- nagroda naukowa trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo publikacji dotyczącej badań nad infekcjami CMV i EBV, zwiększającymi ryzyko zgonu u pacjentów z nowotworami głowy i szyi, otrzymujących radioterapię lub radiochemioterapię
- nagroda naukowa trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo publikacji omawiającej wyniki badań laboratoryjnych krwi poza zakresem u starzejących się zdrowych osób
- nagroda specjalna zespołowa JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za owocną współpracę z National Institute of Health, której efektem są liczne badania naukowe w dziedzinie nefrologii
- nagroda Article Impact Award 2018 The American Journal of Physiology za artykuł Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in

hypertensive rats opublikowany w 2018 w American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology

2018

- nagroda APS Select The American Physiological Society za artykuł Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats opublikowany w 2018 w American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology

2017

- nagroda JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za czynny udział w licznych oryginalnych międzyośrodkowych i wewnątrzośrodkowych badaniach naukowych wnoszących znaczący wkład w rozwój i promowanie polskiej nauki i WUM

2016

- odznaczenie Prezydenta RP Brązowym Medalem za Długoletnią Służbę

2015

- nagroda JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za udział w międzynarodowych badaniach naukowych wnoszący znaczący wkład w rozwój i promowanie Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, udział w wewnątrzośrodkowych badaniach naukowych

(podpis wnioskodawcy)