

Autoreferat

Bartłomiej Stańczykiewicz

Wrocław, 2023

1. Imię i nazwisko

Bartłomiej Stańczykiewicz

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

- | | |
|------|---|
| 2022 | Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Wydział Nauk Społecznych
Studia podyplomowe – Seksuologia kliniczna – opiniowanie, edukacja, terapia |
| 2017 | SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny
II Wydział Psychologii
kierunek – Psychologia
specjalność – Psychologia kliniczna
tytuł zawodowy – magister
Promotor: prof. dr hab. Aleksandra Łuszczyńska |
| 2018 | Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Stopień naukowy: doktor nauk medycznych
Tytuł rozprawy: <i>Ocena wpływu owocystatyny na funkcje poznawcze w zwierzęcych modelach zmian otępiennych</i>
Promotor: prof. dr hab. Joanna Rymaszewska |
| 2014 | Warszawski Uniwersytet Medyczny
Centrum Kształcenia Podyplomowego
Studia podyplomowe – Metodologia Badań Klinicznych |
| 2009 | Uniwersytet Wrocławski
Centrum Edukacji Nauczycielskiej
Kwalifikacyjne Studia Podyplomowe w zakresie przygotowania pedagogicznego |

- 2009 **Uniwersytet Wrocławski**
Wydział Nauk Biologicznych
 kierunek – Biologia
 specjalność – Mikrobiologia
 tytuł zawodowy: magister
 Promotor: dr Kamila Korzekwa
- 2007 **Uniwersytet Wrocławski**
Wydział Nauk Biologicznych
 kierunek – Biologia
 specjalność – Mikrobiologia
 tytuł zawodowy: licencjat
 Promotor: dr Katarzyna Guz-Regner

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

- 29.03.2022 – **Pełnomocnik Rektora Uniwersytetu Medycznego ds. Równego**
 obecnie **Traktowania**

 Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 01.10.2021 – **Profesor uczelni (*pracownik naukowo-dydaktyczny*)**
 obecnie Zakład Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Neurobiologicznych
 Katedra Psychiatrii
 Wydział Lekarski
 Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 01.03.2021 – **Profesor uczelni (*pracownik naukowo-dydaktyczny*)**
 30.10.2021 Zakład Chorób Układu Nerwowego
 Katedra Pielęgniarstwa
 Wydział Nauk o Zdrowiu
 Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 01.10.2017 – **Adiunkt (*pracownik naukowo-dydaktyczny*)**
 28.02.2021

Zakład Chorób Układu Nerwowego
Katedra Pielęgniarstwa
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

01.01.2012 –
31.12.2012

Starszy referent inżynierino – techniczny

Katedra i Klinka Psychiatrii
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

01.03.2010 –
31.12.2011

Projekt badawczy pn. „Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj (OVOCURA)”,
Katedra i Klinka Psychiatrii, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – umowa zlecenie

Inne jednostki

2020 – obecnie

Psycholog

Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Psychicznego, Klinika Psychiatrii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza – Radeckiego we Wrocławiu

2020 - obecnie

Psycholog, psychoterapeuta i seksuolog w trakcie certyfikacji
Gabinet Psychologiczno-Seksuologiczny

2016 - 2017

Kierownik Działu Organizacji Dydaktyki

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2015 - 2016

Kierownik Działu Kształcenia

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2013 - 2015

Kierownik Biura Zarządzania Jakością Kształcenia

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

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.).

Podstawą do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 kryteria ewaluacji jakości działalności naukowej ust. 2 pkt 2 lit. B, opatrzony tytułem:

„Potencjalne zastosowanie owocystatyny w profilaktyce
i hamowaniu procesów neurodegeneracyjnych”

Opis głównego osiągnięcia naukowego na podstawie czterech poniższych artykułów:

- [1] **Bartłomiej Stańczykiewicz**, Mateusz Łuc, Maciej Banach, Agnieszka Zabłocka (2024). Cystatins: Unraveling the Biological Implications for Neuroprotection. *Archives of Medical Science*, 20(1) doi: 10.5114/aoms/171706

IF = 3.8 MEiN = 100,00

Mój wkład merytoryczny: utworzenie koncepcji artykułu poglądowego, zebranie piśmiennictwa, napisanie manuskryptu, tworzenie rycin, dyskusja z recenzentami, korekta manuskryptu, submitacja manuskryptu. Autor korespondencyjny.

- [2] **Bartłomiej Stańczykiewicz**, Marta Jakubik-Witkowska, Antoni Polanowski, Tadeusz Trziszka, Joanna Rymaszewska (2017). An animal model of the procognitive properties of cysteine protease inhibitor and immunomodulatory peptides based on colostrum. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(4), 563-569. doi: 10.17219/acem/62536.

IF = 1,262 MEiN = 15,00

Mój wkład merytoryczny: zaplanowanie projektu badawczego i koordynacja poszczególnych działań, pozyskanie funduszy (kierownik projektu naukowego dla młodych naukowców nr

Pbmn 106), opracowanie metodologii, przeprowadzenie eksperymentów, interpretacja otrzymanych wyników oraz napisanie manuskryptu, tworzenie wykresów, dyskusja z recenzentami i przygotowanie finalnego manuskryptu, submisja manuskryptu. Autor korespondencyjny.

- [3] **Bartłomiej Stańczykiewicz**, Jakub Gburek, Maria Rutkowska, Marta Lemieszewska, Krzysztof Gołąb, Katarzyna Juszczynska, Aleksandra Piotrowska, Tadeusz Trziszka, Piotr Dziegiel, Marzenna Podhorska-Okołów, Agnieszka Zabłocka, Joanna Rymaszewska (2022). Ovocystatin Induced Changes in Expression of Alzheimer's Disease Relevant Proteins in APP/PS1 Transgenic Mice. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2372. doi: 10.3390/jcm11092372.

IF = 3,9 MEiN = 140,00

Mój wkład merytoryczny: współudział w koncepcji wykonania dodatkowych badań nieuwjętych w projekcie naukowym, zaplanowanie badania i koordynacja poszczególnych działań, opracowanie metodologii, przeprowadzenie eksperymentów, interpretacja otrzymanych wyników oraz napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami i przygotowanie finalnego manuskryptu, submisja manuskryptu. Autor korespondencyjny.

- [4] **Bartłomiej Stańczykiewicz**, Tomasz M. Goszczyński, Paweł Migdał, Marta Piksa, Krzysztof Pawlik, Jakub Gburek, Krzysztof Gołąb, Bogusława Konopska, Agnieszka Zabłocka (2023). Effect of Ovocystatin on Amyloid β 1-42 Aggregation—In Vitro Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5433. doi.org/10.3390/ijms24065433

IF = 5,6 MEiN = 140,00

Mój wkład merytoryczny: pozyskanie funduszy (kierownik projektu naukowego dla wybitnych naukowców nr 016/RID/2018/19), współudział w koncepcji, zaplanowaniu projektu badawczego i koordynacji poszczególnych działań oraz przeprowadzenie eksperymentów, interpretacji otrzymanych wyników, a także napisaniu manuskryptu, dyskusji z recenzentami i przygotowaniu finalnego manuskryptu, submisja manuskryptu. Autor korespondencyjny.

Sumaryczna punktacja: IF = 14,562 MEiN = 395,00

OPIS GŁÓWNEGO OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Główny obszar moich zainteresowań naukowych stanowi identyfikacja czynników wykazujących działanie prokognitywne oraz hamujące w procesie neurodegeneracyjnym. Przedstawiony cykl publikacji naukowych dotyczy oceny prokognitywnego wpływu owocystatyny na funkcje poznawcze oraz efektywności jej zastosowania wobec postępującego procesu neurodegeneracyjnego w zwierzęcym modelu choroby Alzheimerera, a także w badaniach *in vitro*. Osiągnięcie naukowe jest wynikiem badań realizowanych w ramach niniejszych projektów naukowych:

- „*Wpływ cystatyny na funkcje poznawcze szczurów*” - projekt badawczy realizowany w ramach badań służących rozwojowi młodych naukowców, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, nr: PbmN 106. Kierownik projektu: dr Bartłomiej Stańczykiewicz
- „*Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj*” - projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, nr: POIG 01.03.01-00-133/08, kierownik: prof. dr hab. Tadeusz Trziszka. Kierownik zespołu w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu: prof. dr hab. Andrzej Szuba.
- „*The impact of ovocystatin on neurodegenerative processes - in quest of mechanisms participating in neurogenesis and neuroprotection*” w ramach Działania Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego pn. "Regionalna Inicjatywa Działania". nr: 016/RID/2018/19. Kierownik projektu: dr Bartłomiej Stańczykiewicz

I. WPROWADZENIE – choroba Alzheimerera w kontekście poszukiwania nowych strategii terapeutycznych i wspomagających leczenie

Neurodegeneracja jest postępującym procesem, podczas którego dochodzi do destrukcji neuronów, co w konsekwencji prowadzi do ich śmierci czy nieprawidłowości w szlakach transdukcji sygnału, kontrolujących funkcje neuronów. Na poziomie komórkowym procesom neurodegeneracyjnym sprzyja stres oksydacyjny (Belkacemi and Ramassamy, 2012; Kowiański

et al., 2018; Reiss et al., 2018), dysfunkcje mitochondriów (Eckert et al., 2012), niedobór czynników troficznych (Song et al., 2015; Tapia-Arancibia et al., 2008), a także nadmierne wydzielanie mediatorów prozapalnych (Krstic and Knuesel, 2013).

Należy podkreślić, iż w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych jednym z głównych czynników ryzyka jest starzenie się, które wraz z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi prowadzi do ujawnienia się choroby. Choroba Alzheimer'a (ang. Alzheimer's Disease, AD) jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych i najlepiej zbadanych chorób neurodegeneracyjnych, które przyczyniają się do rozwoju otępienia. W obrazie neuropatologicznym tej choroby obserwuje się głównie zewnątrzkomórkowe agregaty blaszek β -amyloidu (tzw. blaszki starcze, A β) oraz wewnątrzkomórkowe zwyrodnienia neurowłókienkowe (ang. neurofibrillary tangles, NFTs), utworzone z hiperfosforylowanego białka τ w korowych i limbicznych częściach ludzkiego mózgu (Tiwari et al., 2019). Mutacje w genach kodujących białko prekursorowe amyloidu (ang. amyloid precursor protein gene, *APP*) oraz presenilinę 1 i 2 (gen preseniliny 1, *PSEN1*; gen preseniliny 2, *PSEN2*) powiązano z chorobą Alzheimer'a i wykazano, iż prowadzą one do zwiększonej produkcji toksycznego β -amyloidu (Finckh et al., 2005; Selkoe, 2001). Ponadto, mutacje w genach *PSEN1* i *PSEN2* zwiększają produkcję amyloidogenną formę β -amyloidu, takiej jak A β_{42} (Selkoe, 2001). Wykazano również, że brak ekspresji preseniliny w neuronach skutkuje obniżeniem poziomu receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (ang. N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) w błonie synaptycznej i zmienioną regulacją ekspresji genu CREB/CBP w neuronie, co może prowadzić do zmienionej ekspresji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) (Saura et al., 2004).

Zwyrodnienia neurowłókienkowe, zwane splątkami neurofibrylarnymi (NFTs) stanowią istotny czynnik w obrazie neuropatologicznym choroby Alzheimer'a. W warunkach patologicznych nieprawidłowa fosforylacja wewnątrzkomórkowego białka tau prowadzi do utraty jego aktywności biologicznej i powoduje depolimeryzację mikrotubul, co skutkuje degeneracją neuronów (Tiwari et al., 2019). Ważną rolę odgrywa także inne białko, takie jak apolipoproteina E (ang. apolipoprotein E, APOE). Mianowicie, wykazano, że C-końcowe fragmenty białka APOE mogą wiązać się z β -amyloidem, powodując wzrost odkładania się złogów amyloidowych. Izoformy $\epsilon 2$ (APOE $\epsilon 2$) i $\epsilon 3$ (APOE $\epsilon 3$) biorą udział głównie w naprawie neuronów w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym, a ponadto odgrywają ważną rolę w regulacji metabolizmu i dystrybucji cholesterolu w błonach neuronów. Natomiast izoforma $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4$) wiąże się

z nasileniem procesów amyloidogennych, a wystąpienie 2 kopii allelu APOEε4 16-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju choroby Alzheimera (Raulin et al., 2022).

Na rozwój chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera, mogą również wpływać związane z wiekiem zmiany odporności wrodzonej, która stanowi pierwszą linię obrony przed drobnoustrojami chorobotwórczymi poprzez rozpoznawanie tzw. wzorów molekularnych związanych z patogenami (ang. pathogen-associated molecular patterns; PAMP), przy pomocy receptorów rozpoznających wzorce (ang. pattern recognition receptors, PRR), indukowanie kluczowych cząsteczek kostymulujących, cytokin i chemokin, które dalej aktywują adaptacyjną odpowiedź immunologiczną (Lee et al., 2021).

W przebiegu choroby Alzheimera można wyróżnić trzy etapy, w zależności od stopnia deterioracji funkcji poznawczych (Dubois et al., 2016). Utrata pamięci, zaburzenia funkcji poznawczych i zmiany w zachowaniu są głównymi objawami klinicznymi tej choroby, wpływającymi na codzienną aktywność chorych ("2020 Alzheimer's disease facts and figures," 2020). Oszacowano, że do 2050 r. choroba Alzheimera dotknie 131 milionów ludzi na całym świecie, a do 2030 r. spowoduje straty gospodarcze o wartości ponad 2 bilionów dolarów amerykańskich (Prince et al., 2015). Dotychczas skuteczne leczenie nie jest znane, a obecne metody leczenia farmakologicznego ograniczają się jedynie do inhibitorów cholinesterazy (rywastygmina, donepezyl) i antagonisty receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) (memantyny), które wpływają jedynie na objawy (Eleti, 2016; Ihl et al., 2015; Masters et al., 2015). W związku z tym wciąż poszukuje się nowych podejść terapeutycznych dotyczących terapii anty-amyloidowej, terapii anty-tau, terapii przeciwneurozapalnej, czynników neuroprotekcyjnych, w tym modulatorów receptora N-metylo-D-asparaginanu (NMDA), oraz stymulacji mózgu (Yu et al., 2021). Co więcej, wykazano, że różne związki bioaktywne mają swój potencjał do zastosowania klinicznego. Niektóre białka, węglowodany, witaminy, tłuszcze i oleje mogą brać udział w neuroprotekcji w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych poprzez modulowanie aktywności kluczowych enzymów o znaczeniu fizjologicznym (Adefegha, 2018). Stąd poszukiwanie, badanie i analiza aktywności biologicznych substancji pochodzenia naturalnego wydaje się być kluczowe w kontekście neuroprotekcji i hamowania rozwoju procesu neurodegeneracyjnego, a tym samym zwiększenia potencjalnych oddziaływań terapeutycznych dla osób żyjących z otępieniem.

II. Cel osiągnięcia

W ramach niniejszego cyklu prac przedstawiono wybrane właściwości biologiczne cystatyny izolowanej z białka jaja kurzego, zwanej owocystatyną, w procesie neuroprotekcji i neurodegeneracji. Pierwsza praca (H1) opisuje obecny stan wiedzy odnośnie właściwości biologicznych cystatyny C oraz owocystatyny i ich funkcji w procesach neurodegeneracyjnych, a także podejmuje próbę uzasadnienia prowadzenia podobnych badań nad właściwościami owocystatyny w przebiegu deterioracji funkcji poznawczych i otępienia. W kolejnej pracy (H2) przedstawiono ocenę wpływu owocystatyny na funkcje poznawcze młodych i starych szczurów. Natomiast w pracy (H3) oceniono zmiany histopatologiczne w tkance mózgowej myszy APP/PS1 po dootrzewnowym podaniu owocystatyny z uwzględnieniem trzech części hipokampa, tj. zakrętu zębatego (DG), CA1 i CA3 i przeciwciał skierowane przeciwko β -amyloidowi i białku Tau. W ostatniej pracy (H4) i w oparciu o wyniki powyższych badań na modelach zwierzęcych, zbadano czy owocystatyna wpływa i hamuje tworzenie włókienek β -amyloidu₄₂ ($A\beta_{42}$).

III. Omówienie cyklu prac

Implikacje biologiczne cystatyn, w tym owocystatyny, w procesie neuroprotekcji

(na podstawie publikacji H1 z cyklu)

Liczne badania wykazały, że proteazy cysteinowe odgrywają ważną rolę w patologii choroby Alzheimera (Hasanbasic et al., 2016). Szczególną uwagę zwrócono na inhibitor proteaz cysteinowych – cystatynę C, który może mieć potencjalne znaczenie w prewencji i leczeniu choroby Alzheimera (Levy, 2008). Cystatynę C wykryto we wszystkich płynach ustrojowych ssaków, takich jak płyn mózgowo-rdzeniowy, osocze krwi oraz we wszystkich komórkach jednojądrzastych. Natomiast w mózgu, jej obecność stwierdzono w neuronach, astrocytach, komórkach śródbłonna oraz w mikrogleju (Mathews and Levy, 2016). Cystatynę C charakteryzuje szerokie spektrum funkcji biologicznych, począwszy od modulowania odpowiedzi zapalnej, właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwwirusowych, aż po hamowanie przerzutów nowotworowych (Abrahamson et al., 2003; Bobek and Levine, 1992; Kaur and Levy, 2012). Co ciekawe, liczne badania wykazały, że cystatyna C odgrywa kluczową rolę biologiczną w chorobach neurodegeneracyjnych, zwłaszcza w patofizjologii choroby Alzheimera (Gauthier et al., 2011). Wykazano, że złogi cystatyny C odkładają się wraz z β -amyloidem w mózгах

pacjentów z chorobą Alzheimera (Levy et al., 2001), a wiązanie między cystatyną C i β -amyloidem jest specyficzne, nasycalne i charakteryzujące się wysokim powinowactwem wiązania pomiędzy cystatyną C a $A\beta_{1-42}$ i $A\beta_{1-40}$ (Sastre et al., 2004). Dodatkowo w badaniach *in vitro* stwierdzono iż cystatyna C ma zdolność hamowania tworzenia się włókienek i ich oligomeryzacji (Selenica et al., 2007). Ponadto, badania Kaura i Levy'ego (Kaur and Levy, 2012) oraz Gauthier i in. (2011) opisują neuroprotekcijną rolę cystatyny C, w tym hamowanie proteaz cysteinowych, takich jak katepsyny B, H, K, L i S, indukcję autofagii i regulację proliferacji komórek związaną z indukcją neurogenezy.

Owocystatyna (kurza cystatyna) jest najlepiej scharakteryzowanym białkiem cystatyn typu 2. Owocystatynę wykorzystuje się w wielu badaniach eksperymentalnych jako białko modelowe reprezentujące nadrodzinę cystatyn (Stoka et al., 2016). Podobnie jak cystatyna C hamuje katepsyny lizosomalne, w tym katepsyny B, H, K, L i S (Shamsi and Bano, 2017). Owocystatyna jest homologiem względem swojego ludzkiego odpowiednika tj. cystatyny C (62% podobieństwa strukturalnego) i ma podobne właściwości biologiczne (Engh et al., 1993). Ponadto wykazano, że owocystatyna charakteryzuje się stosunkowo niską immunogennością (Barrett AJ, 1986). Istotnym jest, iż w przeciwieństwie do cystatyny C, można ją łatwo pozyskać na dużą skalę z jaj kurzych (Gołąb et al., 2012). Masa cząsteczkowa owocystatyny wynosi 13,147 kDa, a jej pojedynczy łańcuch polipeptydowy składa się ze 116 aminokwasów. Istnieją dwie formy owocystatyny – fosforylowana (pI=5,6) i niefosforylowana (pI=6,5) (Gołąb and Warwas, 2005; Réhault, 2007). Owocystatyna traci swoją aktywność inhibitorową w procesie zamrażania lub liofilizacji. Można temu zapobiec dodając 20% gliceryny do preparatów o stężeniu mniejszym niż 10 μ M (Gołąb et al., 2012; Horowski et al., 2013). Cystatyna z białka jaja kurzego podlega zjawisku wymiany domen 3D (ang. 3D domen swapping) i może agregować. W procesie tym ulega samoistnej dimeryzacji (a następnie tworzy włókna amyloidowe), co prowadzi do utraty jej właściwości biologicznych i tym samym ogranicza jej zastosowanie jako potencjalnego środka leczniczego. W związku z tym poszukiwano bezpiecznej i skutecznej metody stabilizacji owocystatyny przy jednoczesnym zachowaniu jej aktywności inhibitorowej. Wykazano, że enzymatyczna defosforylacja inhibitora, a także dodatek trehalozy lub albuminy pomagają w utrzymaniu właściwości biologicznych i aktywności owocystatyny (Gołąb et al., 2012; Horowski et al., 2013).

Dotychczasowe badania nad biologicznymi właściwościami owocystatyny są nieliczne. Niemniej jednak dostępne dane potwierdzają podobieństwo do dobrze określonych właściwości cystatyny C w kilku aspektach, ze szczególnym uwzględnieniem właściwości przeciwdrobnoustrojowych oraz przeciwnowotworowych (Malicka-Błaszkiwicz et al., 2014). Natomiast pierwsze badania nad owocystatyną w kontekście funkcji poznawczych w zwierzęcych modelach wykonano w ramach mojej pracy doktorskiej. Wykazano w nich przede wszystkim, iż owocystatyna może zapobiegać zaburzeniom funkcji poznawczych związanym z procesem starzenia się u starszych szczurów po podaniu dootrzewnowym w dawce 200 µg/szczura (Stańczykiewicz et al., 2017), a także zmniejszać deteriorację tychże funkcji, co określono w mysim modelu choroby Alzheimera (APP/PS1). Po okresie 6-miesięcznego podawania owocystatyny w wodzie pitnej stwierdzono, że owocystatyna wywiera korzystny wpływ na funkcje poznawcze u myszy transgenicznym APP/PS1. Efektywniejsze działanie owocystatyny określono w grupie myszy transgenicznym APP/PS1 w dawce 40 µg/mysz ($p < 0,05$) (Stańczykiewicz et al., 2019). W związku z powyższym zaplanowano i przeprowadzono kolejne badania, które wchodziły w skład prezentowanego cyklu (H2, H3, H4).

Prokognitywne właściwości owocystatyny

(na podstawie publikacji H2 z cyklu)

W związku z uzyskaniem w pracy doktorskiej wyników potwierdzających skuteczność owocystatyny po podaniu dootrzewnowym w modelu młodych i starych szczurów (Stańczykiewicz et al., 2017), a także po długoterminowym (6-miesięcznym) podawaniu w wodzie do picia myszom transgenicznym (Stańczykiewicz et al., 2019), w ramach niniejszej pracy określono wpływ owocystatyny na funkcje poznawcze uwzględniając porównanie dwóch dróg podania do ustroju, tj. doustnej i dootrzewnowej, w krótkim okresie - 12 dni. Badania przeprowadzono na samcach szczurów rasy Wistar Han. Szczury losowo przyporządkowano do grup badawczych w zależności od sposobu podawania preparatu: dootrzewnowego i doustnego. Preparaty podawano w następujących dawkach: owocystatyna (100µg/szczura) i placebo (0,9% NaCl) w objętości 0,5ml/kg masy ciała. Grupy liczyły po 7 osobników. Masa ciała zwierząt została sprawdzona przed rozpoczęciem i po zakończeniu badań kognitywnych.

Aktywność ruchową zbadano za pomocą testu otwartego pola (ang. Open Field Test, OFT). W celu oceny właściwości prokognitywnych zastosowano test labiryntu wodnego Morrisa (ang. Morris Water Maze, MWM) w wersji zmodyfikowanej i zastosowanej poprzednio w badaniach nad preparatem Colostryliny (Popik et al., 1999). Test labiryntu wodnego Morrisa pozwala na ocenę pamięci przestrzennej, zależnej od hipokampa (Eriksen and Janus, 2007). Natomiast użyty zwierzęcy model demencji charakteryzuje się możliwością oceny aktywności preparatów na deteriorację funkcji poznawczych w odniesieniu do organizmu, który może podlegać zarówno naturalnemu jak i patologicznemu procesowi starzenia się (Popik, 2001; Popik et al., 1999). Niniejsze badania wykazały, iż owocystatyna pozyskana z jaj kurzych posiada potencjalne właściwości prokognitywne po podaniu doustnym w grupie młodych szczurów. Podawanie owocystatyny w dawce 100µg/szczura znacząco poprawiło koncentrację u osobników młodych, choć potencjalnie zakładano jej pozytywną aktywność u osobników starszych, kładąc nacisk na możliwe wystąpienie deterioracji funkcji poznawczych w tej grupie. Nie wykazano tego efektu po podaniu dootrzewnowym owocystatyny w dawce 100µg/szczura. Podobnie, nie zaobserwowano zmian w funkcjonowaniu poznawczym u starych szczurów zarówno po podaniu dootrzewnowym, jak i doustnym. W ramach niniejszego artykułu oceniano również inne preparaty na bazie siary, tj. kompleks peptydowy Coloco w odniesieniu do referencyjnego preparatu kolostryliny, co nie stanowi przedmiotu głównego osiągnięcia.

Wpływ owocystatyny na zmiany histopatologiczne w mózgu myszy transgeniczných APP/PS1

(na podstawie publikacji H3 z cyklu)

Podawanie owocystatyny zarówno dootrzewnowo, doustnie, jak i w wodzie pitnej może stać się bezpieczną, skuteczną i dobrze tolerowaną metodą zapobiegania pogorszenia funkcji poznawczych. W związku z powyższym owocystatyna wydaje się być odpowiednim modelem do badania roli cystatyn w patofizjologii chorób neurologicznych, w szczególności w kontekście profilaktyki i hamowania procesów neurodegeneracyjnych. Uwzględniając kilka ograniczeń poprzednich badań, związanych z brakiem badań morfologicznych, biochemicznych i immunohistochemicznych, badania zawarte w niniejszej pracy miały stanowić pierwsze doniesienia dotyczące bardziej szczegółowych danych odnośnie biologicznych właściwości owocystatyny. Badania te miały na celu ocenę wpływu owocystatyny na zmiany

histopatologiczne w mózgu myszy transgenicznych APP/PS1. W badaniach wykorzystano samce myszy, które zakupiono od firmy Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA. Myszy te charakteryzowały się rozwojem złogów A β -amyloidu od szóstego miesiąca życia i ekspresją mysiego/ludzkiego APP_{swe} (K595N/M596L) oraz preseniliny 1 z usuniętym eksonem-9 (deltaE9) (Jankowsky et al., 2004, 2001). Trzydziestopięcioletniowe myszy APP/PS1 (B6C3-TG (APP_{swe}, PSEN Δ E9)85Dbo/J, n=14) i zdrowe (n=15), stanowiące grupę kontrolną przydzielono losowo do grup, gdzie podawano owocystatynę i placebo. Wyłoniono cztery grupy eksperymentalne: APP/PS1 (placebo, n = 7), APP/PS1 + owocystatyna (n = 7), NCAR (placebo, n = 7), NCAR + owocystatyna (n = 8). Myszom, począwszy od 35 tygodnia życia, podawano owocystatynę dootrzewnowo przez cztery tygodnie (pięć dni w tygodniu z dwudniową przerwą) w dawce 40 μ g/mysz, a grupy kontrolne otrzymywały placebo w postaci 0,9% soli fizjologicznej. Po czterech tygodniach podawania owocystatyny myszy znieczulono ketaminą i ksylazyną (odpowiednio 50–100 i 5–10 mg/kg i.p.) i poddano perfuzji 0,9% roztworem soli. Mózgi wypreparowano i wyodrębiono lewą oraz prawą półkulę. Prawa półkula została utrwalona w formalinie r-r 4% buforowanej, a następnie zatopiona w parafinie. Następnie, w celu dokonania oceny zmian histopatologicznych, zastosowano przeciwciała skierowane przeciwko β -amyloidowi (1:400, SIG-39320-1000, Covance) i białku Tau (1:4000, AHB0042, Invitrogen). Trzy obszary hipokampa – zakręt zębaty (DG) oraz obszary CA1 i CA3 – analizowano metodą immunohistochemiczną u każdego zwierzęcia. Wszystkie różnice wyrażono jako procent w stosunku do grupy kontrolnej. Otrzymane wyniki wskazały, iż owocystatyna może wpływać na przebieg procesu neurodegeneracyjnego w hipokampie, a zatem może być potencjalnie wykorzystana do wspomagania leczenia choroby Alzheimera. W wyniku analizy danych stwierdzono, że odsetek dodatnich obszarów immunoreaktywnych złogów β -amyloidu, białka tau w grupie APP/PS1 + owocystatyna był zmniejszony w regionach DG, CA1 i CA3 w porównaniu z grupą kontrolą APP/PS1, która otrzymywała placebo. Ponadto, odsetek dodatnich obszarów immunoreaktywnych złogów β -amyloidu, białka tau w grupie zdrowych myszy (NCAR), której podawano owocystatynę był również zmniejszony w DG w porównaniu z grupą kontrolą NCAR, która otrzymywała placebo. Uzyskane wyniki sugerują zatem, iż owocystatyna posiada właściwości protekcyjne względem postępującego procesu neurodegeneracyjnego, co wydaje się być zgodne z wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi biologicznych funkcji cystatyny C (Gauthier et al., 2011).

Wpływ owocystatyny na hamowanie procesu agregacji amyloidu β_{42}

(na podstawie publikacji H4 z cyklu)

W pewnych warunkach białka ulegają nieprawidłowemu zwijaniu, co może prowadzić do powstania β -kartkowych fibryli amyloidowych. Zjawisko to jest związane z przebiegiem szeregu chorób, w tym choroby Alzheimera. Agregacja białka amyloidu β_{42} jest główną przyczyną neurotoksyczności, a oligomery β -amyloidu uważa się za jego najbardziej toksyczne formy. Ponadto, agregaty β -amyloidu są jedną z głównych przyczyn indukcji apoptozy w neuronach (Hardy and Selkoe, 2002; Islam et al., 2017; Karran and De Strooper, 2016). Z tego względu zasadnym było sprawdzenie czy owocystatyna jest zdolna do hamowania procesu fibrylacji amyloidu β_{42} .

Wpływ owocystatyny na agregację amyloidu β_{42} oznaczono przy użyciu nowoczesnych metod, tj. metody fluorescencyjnej ThT oraz metody transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM). Metodę spektrofluorymetryczną z użyciem tioflawiny-T (Th-T) zastosowano do półilościowej oceny tworzenia fibrylli przez peptydy $A\beta_{42}$. Peptyd $A\beta_{42}$ inkubowano w obecności lub nieobecności owocystatyny (1, 10 i 100 $\mu\text{g/ml}$). Pomiar fluorescencji ThT wykonywano przy użyciu czytnika mikroplątek CLARIOstar® (BMG Lab-Tech), w temperaturze 37°C przez 42 godziny, dokonując pomiaru co 15 minut. Doświadczenie powtórzono dwukrotnie w trzech niezależnych powtórzeniach ($n=6$). Czysty roztwór ThT zastosowano jako ślepą próbę w celu wyeliminowania autofluorescencji. Zaobserwowano, iż sama owocystatyna nie tworzyła agregatów, natomiast $A\beta_{42}$ agregował w czasie tworząc typową krzywą sigmoidalną. Krzywa osiągnęła plateau po 16 godzinach inkubacji wskazując na zakończenie tworzenia włókienek amyloidu. Inkubując owocystatynę z $A\beta_{42}$, zaobserwowano istotny spadek fluorescencji w czasie, co wskazuje na zdolność badanej owocystatyny do hamowania fibrillogenezy $A\beta_{42}$. Przyjmując wartość plateau dla $A\beta_{42}$ jako 100% agregacji, w obecności owocystatyny poziom fibrylli amyloidowych obniżył się do 68,7% dla 1 $\mu\text{g/ml}$, 60,7% dla 10 $\mu\text{g/ml}$ i 68,4% dla 100 $\mu\text{g/ml}$ owocystatyny.

Aby potwierdzić obserwowany w teście ThT hamujący wpływ owocystatyny na agregację $A\beta_{42}$, zastosowano TEM do wizualizacji zmian w morfologii włókienek. Próbkami: $A\beta_{42}$ (10 μM), $A\beta_{42}$ (10 μM) + owocystatyna (10 $\mu\text{g/ml}$) lub $A\beta_{42}$ (10 μM) + owocystatyna (100 $\mu\text{g/ml}$) inkubowano przez 0, 24 i 48 godzin w 37°C. Następnie utrwalone próbki umieszczono na miedzianych siatkach

z folią formvarową i powłoką węglową. Przygotowane próbki skonstrastowano i potraktowano 2% octanem uranylu. Obrazowanie wykonano przy użyciu mikroskopu JEOL 1200, JEOL Japan. Zaobserwowano, że sam $A\beta_{42}$ tworzył dużą ilość długich włókienek tworzących duże skupiska (kłębki) po 48 godzinach inkubacji w 37°C. Owocystatyna, która wykazała aktywność hamującą w teście ThT, znacząco zmniejszała gęstość i długość włókienek $A\beta_{42}$. Najwyższe stężenie owocystatyny: 100 $\mu\text{g/ml}$ najskuteczniej hamowało tworzenie agregatów amyloidowych. Wyniki te potwierdziły hamujący wpływ owocystatyny na tworzenie włókienek $A\beta_{42}$ w teście ThT.

Ponadto za pomocą spektroskopii dichroizmu kołowego zbadano wpływ owocystatyny na strukturę drugorzędową $A\beta_{42}$. Analizie poddano $A\beta_{42}$ oraz $A\beta_{42}$ z owocystatyną (1, 5 i 10 $\mu\text{g/ml}$). Widmo rejestrowano na spektropolarymetrze J-1500 (Jasco, Japonia) w temperaturze 37°C. Zaobserwowano, iż owocystatyna nie wpływa na zmianę drugorzędowej struktury β -kartki $A\beta_{42}$ wraz z upływem czasu, co wyklucza jej potencjalne działanie jako łamacza struktury β -amyloidu. W związku z tym hamowanie agregacji amyloidu zaobserwowane w ThT może następować bez wpływu owocystatyny na zmiany w strukturze drugorzędowej β -kartki $A\beta_{42}$.

W ramach niniejszej pracy dodatkowo wykonano test MTT, aby ocenić czy owocystatyna (10 i 100 $\mu\text{g/ml}$) i $A\beta_{42}$ wpływają na żywotność komórek neuropodobnych szczurzej linii komórkowej PC12. Zaobserwowano 10% wzrost przeżywalności komórek PC12 traktowanych owocystatyną w dawce 10 $\mu\text{g/ml}$, natomiast w dawce 100 $\mu\text{g/ml}$ obserwowano porównywalny i nietoksyczny efekt z komórkami kontrolnymi. Sam $A\beta_{42}$ zmniejszał żywotności komórek PC12 do 85%. Aby określić, czy owocystatyna może hamować toksyczność zależną od $A\beta_{42}$, komórki PC12 inkubowano z $A\beta_{42}$ (10 μM) w obecności i nieobecności owocystatyny (10 i 100 $\mu\text{g/ml}$) przez 24 godziny. Zaobserwowano istotny wzrost żywotności komórek PC12, gdy $A\beta_{42}$ podano jednocześnie z owocystatyną. Przeżywalność komórek wzrosła do 105% w porównaniu z komórkami traktowanymi samym $A\beta_{42}$. Zatem dane te wskazują, że owocystatyna zwiększa żywotność komórek w obecności toksycznego $A\beta_{42}$.

Reasumując, w ramach niniejszej pracy wykazano, że owocystatyna posiada właściwości hamujące agregację $A\beta_{42}$ i toksyczność oligomerów $A\beta_{42}$.

IV. Podsumowanie cyklu prac oraz możliwości ich praktycznego wykorzystania

Uwzględniając szereg ograniczeń poprzednich badań w ramach pracy doktorskiej, związanej z brakiem badań morfologicznych, biochemicznych i immunohistochemicznych, niniejszy cykl publikacji przedstawia istotne dowody na temat aktywności biologicznej owocystatyny. Dotychczas wykazano, że owocystatyna może znacząco poprawiać funkcje poznawcze, bez wskazania kluczowych właściwości owocystatyny, związanych z toczącym się procesem neurodegeneracyjnym, co stanowiło zakres mojej pracy doktorskiej. Profilaktyka w kontekście neurodegeneracji jest bardzo ważnym aspektem współczesnej medycyny. Wykazanie wielokierunkowego, neuroprotekcynowego działania owocystatyny, która jest preparatem pochodzenia naturalnego i potwierdzenie jej prokognitywnych właściwości, a także zdolności do hamowania procesu fibrylacji amyloidu β_{42} , postępu zmian w mózgu związanych z odkładaniem się złogów β -amyloidu i patologii białka Tau, stanowi podwaliny do dalszych badań aplikacyjnych. Poznanie mechanizmów działania owocystatyny może stanowić podstawę do opracowania strategii wspomagania leczenia osób żyjących z chorobą Alzheimera, poprzez poprawę lub zahamowanie postępujących objawów klinicznych.

LITERATURA DOTYCZĄCA GŁÓWNEGO OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:

H1: Bartłomiej Stańczykiewicz, Mateusz Łuc, Maciej Banach, Agnieszka Zabłocka (2024). Cystatins: Unraveling the Biological Implications for Neuroprotection. *Archives of Medical Science*, 20(1) doi: 10.5114/aoms/171706

H2: Bartłomiej Stańczykiewicz, Marta Jakubik-Witkowska, Antoni Polanowski, Tadeusz Trziszka, Joanna Rymaszewska (2017). An animal model of the procognitive properties of cysteine protease inhibitor and immunomodulatory peptides based on colostrum. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(4), 563-569. doi: 10.17219/acem/62536.

H3: Bartłomiej Stańczykiewicz, Jakub Gburek, Maria Rutkowska, Marta Lemieszewska, Krzysztof Gołąb, Katarzyna Juszczynska, Aleksandra Piotrowska, Tadeusz Trziszka, Piotr Dziegiel, Marzenna Podhorska-Okołów, Agnieszka Zabłocka, Joanna Rymaszewska (2022). Ovocystatin Induced Changes in Expression of Alzheimer's Disease Relevant Proteins in APP/PS1 Transgenic Mice. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2372. doi: 10.3390/jcm11092372.

H4: Bartłomiej Stańczykiewicz, Tomasz M. Goszczyński, Paweł Migdał, Marta Piksa, Krzysztof Pawlik, Jakub Gburek, Krzysztof Gołąb, Bogusława Konopska, Agnieszka Zabłocka (2023). Effect of Ovocystatin on Amyloid β 1-42 Aggregation—In Vitro Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5433. doi.org/10.3390/ijms24065433

Literatura uzupełniająca główne osiągnięcie naukowe:

2020 Alzheimer's disease facts and figures, 2020. *Alzheimer's Dement.* 16. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>

Abrahamson, M., Alvarez-Fernandez, M., Nathanson, C.M., 2003. Cystatins. *Biochem Soc Symp.* (70):179-199. <https://doi.org/10.1042/bss0700179..>

Adefegha, S.A., 2018. Functional Foods and Nutraceuticals as Dietary Intervention in Chronic Diseases; Novel Perspectives for Health Promotion and Disease Prevention. *J. Diet. Suppl.* 15(6):977-1009 <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1401573>

Barrett, A.J., Salvesen, G., 1986. Proteinase inhibitors. Amsterdam: Elsevier.

Belkacemi, A., Ramassamy, C., 2012. Time sequence of oxidative stress in the brain from transgenic mouse models of Alzheimer's disease related to the amyloid- β cascade. *Free Radic. Biol. Med.* 52(3):593-600. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.020>

Bobek, L.A., Levine, M.J., 1992. Cystatins - Inhibitors of cysteine proteinases. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 3(4):307-332. <https://doi.org/10.1177/10454411920030040101>

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H.H., Scheltens, P., et al., 2016. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement.* 12(3):292-323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>

Eckert, G.P., Renner, K., Eckert, S.H., Eckmann, J., Hagl, S., Abdel-Kader, R.M., Kurz, C., Leuner, K., Muller, W.E., 2012. Mitochondrial dysfunction-A pharmacological target in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 46(1):136-150. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8271-z>

Eleti, S., 2016. Drugs in Alzheimer's disease dementia: An overview of current pharmacological management and future directions, *Psychiatria Danubina.* 28(Suppl-1):136-140.

Engh, R.A., Dieckmann, T., Bode, W., Auerswald, E.A., Turk, V., Huber, R., Oschkinat, H., 1993. Conformational variability of chicken cystatin: Comparison of structures determined by X-ray diffraction and NMR spectroscopy. *J. Mol. Biol.* 234(4):1060-1069. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1659>

Eriksen, J.L., Janus, C.G., 2007. Plaques, tangles, and memory loss in mouse models of neurodegeneration. *Behav. Genet.* 37(1):79-100. <https://doi.org/10.1007/s10519-006-9118-z>

Finckh, U., Kuschel, C., Anagnostouli, M., Patsouris, E., Pantos, G. V., Gatzonis, S., Kapaki, E.,

- Davaki, P., Lamszus, K., Stavrou, D., Gal, A., 2005. Novel mutations and repeated findings of mutations in familial Alzheimer disease. *Neurogenetics*. 6(2):85-89. <https://doi.org/10.1007/s10048-005-0211-x>
- Gauthier, S., Kaur, G., Mi, W., Tizon, B., Levy, E., 2011. Protective mechanisms by cystatin C in neurodegenerative diseases. *Front. Biosci.* 3, 541–554. <https://doi.org/10.2741/s170>
- Gołab, K., Gburek, J., Juszczynska, K., Trziszka, T., Polanowski, A., 2012. Stabilization of monomeric chichin egg white cystatin. *Przem. Chem.* 91(5):741-744.
- Gołab, K., Warwas, M., 2005. Białka jaja kurzego - Właściwości biochemiczne i zastosowania. *Adv. Clin. Exp. Med.* 14(5):1001-1010.
- Hardy, J., Selkoe, D.J., 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 297(5580):353-356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Hasanbasic, S., Jahic, A., Karahmet, E., Sejranic, A., Prnjavorac, et al., 2016. The Role of Cysteine Protease in Alzheimer Disease. *Mater. Socio Medica*. 28(3):235-238. <https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.235-238>
- Horowski, A., Gołab, K., Juszczynska, K., Trziszka, T., Polanowski, A., Gburek, J., 2013. Wpływ fosforylacji na agregację cystatyny z białka jaja kurzego. *Przem. Chem.* 92(4):551-554.
- Ihl, R., Bunevicius, R., Frölich, L., Winblad, B., Schneider, L.S., Dubois, B., et al., 2015. World federation of societies of biological psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 19(1):2-7. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.961931>
- Islam, M.I., Sharoar, M.G., Ryu, E.K., Park, I.S., 2017. Limited activation of the intrinsic apoptotic pathway plays a main role in amyloid- β -induced apoptosis without eliciting the activation of the extrinsic apoptotic pathway. *Int. J. Mol. Med.* 40(6):1971-1982. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3193>
- Jankowsky, J.L., Fadale, D.J., Anderson, J., Xu, G.M., Gonzales, V., Jenkins, N.A., Copeland, N.G., Lee, M.K., Younkin, L.H., Wagner, S.L., Younkin, S.G., Borchelt, D.R., 2004. Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue beta-amyloid peptide in vivo: evidence for augmentation of a 42-specific gamma secretase. *Hum. Mol. Genet.* 13(2):159-170. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh019>
- Jankowsky, J.L., Slunt, H.H., Ratovitski, T., Jenkins, N.A., Copeland, N.G., Borchelt, D.R., 2001. Co-expression of multiple transgenes in mouse CNS: A comparison of strategies. *Biomol.* 17(6):157-165. [https://doi.org/10.1016/S1389-0344\(01\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S1389-0344(01)00067-3)
- Karran, E., De Strooper, B., 2016. The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure? *J. Neurochem.* 139 Suppl 2:237-252. <https://doi.org/10.1111/jnc.13632>
- Kaur, G., Levy, E., 2012. Cystatin C in Alzheimer's disease. *Front. Mol. Neurosci.* 5:79. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00079>
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., Moryś, J., 2018. BDNF: A Key Factor

- with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell. Mol. Neurobiol.* 38(3):579-593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
- Krstic, D., Knuesel, I., 2013. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 9(1):25-34. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.236>
- Lee, S.J., Cho, H.J., Ryu, J.H., 2021. Innate Immunity and Cell Death in Alzheimer's Disease. *ASN Neuro.* 13:17590914211051908. <https://doi.org/10.1177/17590914211051908>
- Levy, E., 2008. Cystatin C: A potential target for Alzheimer's treatment. *Expert Rev. Neurother.* 8:687–689. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.5.687>
- Levy, E., Sastre, M., Kumar, A., Gallo, G., Piccardo, P., Ghetti, B., Tagliavini, F., 2001. Codeposition of cystatin C with amyloid- β protein in the brain of alzheimer disease patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 60(1):94-104. <https://doi.org/10.1093/jnen/60.1.94>
- Malicka-Blaszkiewicz, M., Filipczak, N., Gołab, K., Juszczynska, K., Sebzda, T., Gburek, J., 2014. Ovocystatin affects actin cytoskeleton organization and induces proapoptotic activity. *Acta Biochim. Pol.* 61:753–758.
- Masters, C.L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C.C., Sperling, R.A., Cummings, J.L., 2015. Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1:15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>.
- Mathews, P.M., Levy, E., 2016. Cystatin C in aging and in Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 32:38-50. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.003>
- Popik, P., 2001. Colostrinin and colostrinin-derived nonapeptide (colostral-val nonapeptide, CVNP) facilitate learning and memory in rats. *Pol. J. Pharmacol.* 53(2):166-168.
- Popik, P., Bobula, B., Janusz, M., Lisowski, J., Vetulani, J., 1999. Colostrinin, a polypeptide isolated from early milk, facilitates learning and memory in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 64:183–189. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(99\)00101-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(99)00101-X)
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., Prina, M., 2015. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Dis. Int.* <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Raulin, A.C., Doss, S. V., Trottier, Z.A., Ikezu, T.C., Bu, G., Liu, C.C., 2022. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol. Neurodegener.* 17(1):72. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00574-4>
- Réhault, S., 2007. Antiproteases, in: *Bioactive Egg Compounds.* 85-92. https://doi.org/10.1007/978-3-540-37885-3_13
- Reiss, A.B., Arain, H.A., Stecker, M.M., Siegart, N.M., Kasselmann, L.J., 2018. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Rev. Neurosci.* 29(6):613-627. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0063>
- Sastre, M., Calero, M., Pawlik, M., Mathews, P.M., Kumar, A., Danilov, V., Schmidt, S.D., Nixon, R.A., Frangione, B., Levy, E., 2004. Binding of cystatin C to Alzheimer's amyloid beta inhibits in vitro amyloid fibril formation. *Neurobiol Aging.* 25:1033–1043.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.11.006> \rS0197458003002227 [pii]

- Saura, C.A., Choi, S.Y., Beglopoulos, V., Malkani, S., Zhang, D., Rao, B.S.S., Chattarji, S., Kelleher, R.J., Kandel, E.R., Duff, K., Kirkwood, A., Shen, J., 2004. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron*. 42(1):23-36. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00182-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00182-5)
- Selenica, M.L., Wang, X., Ostergaard-Pedersen, L., Westlind-Danielsson, A., Grubb, A., 2007. Cystatin C reduces the in vitro formation of soluble A-beta1-42 oligomers and protofibrils. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 67:179–190. <https://doi.org/10.1080/00365510601009738>
- Selkoe, D.J., 2001. Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiol. Rev.* 81(2):741-766. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.741>
- Shamsi, A., Bano, B., 2017. Journey of cystatins from being mere thiol protease inhibitors to at heart of many pathological conditions. *Int. J. Biol. Macromol.* 102:674-693. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.071>
- Song, M., Giza, J., Proenca, C.C., Jing, D., Elliott, M., Dincheva, I., Shmelkov, S. V., Kim, J., Schreiner, R., Huang, S.H., Castrén, E., Prekeris, R., Hempstead, B.L., Chao, M. V., Dichtenberg, J.B., Rafii, S., Chen, Z.Y., Rodriguez-Boulan, E., Lee, F.S., 2015. Slitrk5 Mediates BDNF-Dependent TrkB Receptor Trafficking and Signaling. *Dev. Cell.* 33(6):690-702. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.04.009>
- Stańczykiewicz, B., Jakubik-Witkowska, M., Rutkowska, M., Polanowski, A., Gburek, J., Gołąb, K., Juszczynska, K., Trziszka, T., Rymaszewska, J., 2019. Beneficial effect of ovocystatin on the cognitive decline in APP/PS1 transgenic mice. *Adv. Med. Sci.* 64:65–71. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.08.002>
- Stańczykiewicz, B., Rutkowska, M., Lemieszewska, M., Jakubik-Witkowska, M., Gburek, J., Gołąb, K., Juszczynska, K., Trziszka, T., Rymaszewska, J., 2017. Potential protective effect of ovocystatin on aging- related cognitive impairment in rats. *Postep. Hig Med Dosw* 71:1202–1208.
- Stoka, V., Turk, V., Turk, B., 2016. Lysosomal cathepsins and their regulation in aging and neurodegeneration. *Ageing Res. Rev.* 32:22-37. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.04.010>
- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., Arancibia, S., 2008. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res. Rev.* 59(1):201-220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>
- Tiwari, S., Venkata, A., Kaushik, A., Adriana, Y., Nair, M., 2019. Alzheimer ' s Disease Diagnostics And Therapeutics Market. *Int J Nanomedicine* . 14:5541-5554.
- Yu, T.W., Lane, H.Y., Lin, C.H., 2021. Novel therapeutic approaches for alzheimer's disease: An updated review. *Int. J. Mol. Sci.* 22(15):8208. <https://doi.org/10.3390/ijms22158208>

OPIS DODATKOWYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

W poniższej części autoreferatu przedstawię dodatkowe osiągnięcia naukowe zestawione w formie trzech pobocznych nurtów tematycznych:

- A. Nutraceutyki w profilaktyce chorób cywilizacyjnych na przykładzie zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia.
- B. Pozafarmakologiczne metody terapeutyczne w depresji i zaburzeniach funkcji poznawczych.
- C. Biologiczne i kliniczne uwarunkowania schizofrenii.

A. NURT TEMATYCZNY I: Nutraceutyki w profilaktyce chorób cywilizacyjnych na przykładzie zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia.

Postęp medycyny przyczynia się do wzrostu średniej długości życia społeczeństwa. Z kolei zmiany społeczno – demograficzne sprzyjają procesowi starzenia się społeczeństw krajów rozwiniętych. Wśród konsekwencji tych zjawisk wymienić należy wzrost zachorowań na choroby wieku podeszłego, w tym zaburzeń funkcji poznawczych oraz otępienia. W związku z powyższym moje zainteresowania naukowe dotyczyły określenia aktywności biologicznej substancji pochodzenia naturalnego, które mogą stanowić potencjalny środek prewencyjny czy wspomagający hamowanie deterioracji funkcji poznawczych. Poza głównym nurtem moich zainteresowań, czyli owocystatyny, podjęto również próbę określenia molekularnych mechanizmów potencjalnego neuroprotektoryjnego działania nonapeptydu NP-POL. Ponadto, sprawdzono prokognitywne działanie kompleksu polipeptydowego Y (yolkiny) z żółtka jaja kurzego oraz kompleksu polipeptydowego bogatego w prolinę Coloco-PRP, w zwierzęcym modelu starzenia się, a w szczególności zbadano wpływ preparatów na funkcje poznawcze, uczenie się i pamięć u starzejących się szczurów. W pracy dotyczącej wpływu NP-POL na aktywację i regulację wewnątrzkomórkowego systemu antyoksydacyjnego w odpowiedzi na efekty toksycznego działania 6-hydroksydopaminy, zaobserwowano działanie NP-POL poprzez znaczące zmniejszenie poziomu

wydzielanego nadtlenu wodoru po 24h inkubacji oraz istotne zwiększenie ekspresji dysmutazy ponadtlenkowej Cu/Zn w komórkach nietraktowanych 6-OHDA, co może świadczyć o aktywacji drugorzędowych mechanizmów odpowiedzi antyoksydacyjnej i wskazuje na potencjalne zastosowanie NP-POL w celu przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu (1). W kolejnych badaniach określono, iż kompleks polipeptydowy bogaty w prolinę Coloco-PRP wykazuje potencjalne właściwości prokognitywne po podaniu doustnym w grupie młodych szczurów. Mianowicie, podanie Coloco-PRP w dawce 4µg/szczura znacząco poprawiło koncentrację u osobników młodych (2). Następnie zbadano kompleks polipeptydowy Yolquina (Y), wyizolowany z żółtka jaja kurzego w aspekcie jego działania prokognitywnego, oraz przeprowadzono analizę porównawczą aktywności Yolkiny z substancjami o potwierdzonym korzystnym wpływie na funkcje poznawcze uczenia się i pamięci – kompleksów kolostryny oraz Coloco-PRP. Zaobserwowano, iż Yolquina podawana dootrzewnowo w dawce 100 µg/kg m.c. istotnie łagodziła behawioralne objawy starzenia się i wykazywała działanie wspomagające uczenie się i pamięć u starzejących się szczurów. Dodatkowo wykazano, iż jej działanie było silniejsze w porównaniu z preparatami kolostryny i Coloco-PRP (3). Wyniki otrzymane w ramach niniejszych badań mogą mieć istotne znaczenie dla rozwoju badań aplikacyjnych związanych z leczeniem chorób o podłożu neurodegeneracyjnym.

- 1) Lemieszewska Marta, Rymaszewska Joanna, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Zabłocka Agnieszka: The effects of NP-POL, the nonapeptide constituent of Colostrinin, on intracellular antioxidant system, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2020, vol. 74, s. 471-480, DOI:10.5604/01.3001.0014.5103. IF: 0,270; MEiN: 40
- 2) **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Jakubik-Witkowska Marta, Polanowski Antoni, Trziszka Tadeusz, Rymaszewska Joanna: An animal model of the procognitive properties of cysteine protease inhibitor and immunomodulatory peptides based on colostrum, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2017, vol. 26, nr 4, s. 563-569, DOI:10.17219/acem/62536. IF: 1,262; MEiN: 15
- 3) Lemieszewska Marta, Jakubik-Witkowska Marta, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Zambrowicz Aleksandra Aleksandra, Zabłocka Agnieszka, Polanowski Antoni, Trziszka Tadeusz, Rymaszewska Joanna: Pro-cognitive properties of the immunomodulatory polypeptide

complex, yolkin, from chicken egg yolk and colostrum-derived substances: analyses based on animal model of age-related cognitive deficits, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2016, vol. 64, nr 5, s. 425-434, DOI:10.1007/s00005-016-0392-z. IF: 2,040; MEiN: 25

B. NURT TEMATYCZNY II: Pozafarmakologiczne metody terapeutyczne w depresji i zaburzeniach funkcji poznawczych

Według Światowej Organizacji zdrowia liczba osób cierpiących na depresję stale rośnie. Szacuje się, iż ponad 322 milionów jest diagnozowanych na tę chorobę, która wpływa na długość i jakość życia, szczególnie w kontekście funkcjonowania danej jednostki w społeczeństwie, w pracy czy szkole, a także upośledza sposoby radzenia sobie w życiu (1). Niestety umiarkowana skuteczność metod farmakologicznych i psychologicznych dotyczy 70% chorych. Stąd poszukiwanie innych metod mogących potencjalizować leczenie zaburzeń depresyjnych jest pożądane (1). W ostatnim czasie jedną z takich metod wydaje się być krioterapia ogólnoustrojowa (ang. Whole-Body Cryotherapy, WBC), która jest zabiegiem polegającym na krótkotrwałej i powtarzalnej, 1-4 minutowej ekspozycji całego organizmu na ekstremalnie niskie temperatury, wynoszące od -110 do -160 stopni Celsjusza (1). Moje pierwsze doniesienia, stanowiące wstępny raport z większego badania z randomizacją (ang. *randomized cotrolled trial*, RCT) potwierdziły, iż u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi (F32, F33, wg ICD-10) po 10 sesjach krioterapii ogólnoustrojowej nastąpiła redukcja objawów depresyjnych, a także poprawa generalnego samopoczucia, jakości życia oraz zdolności do odczuwania przyjemności (2). Podobnie, w pełnym badaniu z zastosowaniem prospektywnego, randomizowanego protokołu z podwójnie ślepą próbą, wykazano statystycznie istotną różnicę w klinicznej ocenie objawów depresji, a także znaczącą poprawę w zakresie jakości życia, nastroju i akceptacji choroby. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie zmian związanych z satysfakcją seksualną, samooceną witalności i snem. Ze względu na starzenie się światowej populacji, zwiększona częstość występowania zaburzeń neurokognitywnych będzie porównywalna z chorobami sercowo-naczyniowymi lub nowotworowymi w ciągu najbliższych kilku dekad (5). Zaburzenia, takie jak demencja, mają duże znaczenie w kontekście poszukiwania nowych metod

terapeutycznych, ponieważ nie istnieją metody leczenia, które modyfikowałyby postęp choroby. Łagodne zaburzenia poznawcze (ang. Mild Cognitive Impairment, MCI) obejmują heterogeniczną grupę objawów związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych i zwykle odnoszą się do okresu przejściowego między normalnym funkcjonowaniem a demencją. Szacuje się, że od 41 do 64% osób, u których zdiagnozowano MCI, rozwinie demencję w ciągu swojego życia (5). W pierwszym badaniu wykazano, iż funkcjonowanie poznawcze poprawiło się po 10 sesjach krioterapii ogólnoustrojowej, a zwłaszcza w kontekście procesów pamięciowych. Krioterapia ogólnoustrojowa wpłynęła znacząco na wzrost poziomu NO w osoczu, stężenia BDNF i redukcję IL-6 (4). W kolejnym etapie, w ramach prospektywnego, randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą i z zastosowaniu 10 sesji krioterapii ogólnoustrojowej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (F06.7, wg ICD-10) i zdrowej grupie kontrolnej, stwierdzono istotną statystycznie różnicę w ocenie funkcji poznawczych przy użyciu narzędzia psychometrycznego DemTect na korzyść grupy eksperymentalnej. Dodatkowo, zaobserwowano obniżenie nasilenia nieprzyjemnych uczuć odczuwanych na co dzień (przygnębienie, lęk, poczucie depresyjności) oraz subiektywną poprawę nastroju mierzoną wizualną skalą analogową. Zaobserwowano znaczące obniżenie stężenia BDNF, co może sugerować, iż ekspozycja na ekstremalnie niskie temperatury wpływa na redukcję procesów zapalnych, wchodzących w skład patologii zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia (5).

Powyższe wyniki wskazują, iż krioterapia ogólnoustrojowa może być z powodzeniem stosowana jako potencjalizująca leczenie zaburzeń depresyjnych, jak również może poprawić funkcjonowanie u osób z deterioracją funkcji poznawczych. Należy podkreślić, iż oprócz poprawy stanu psychicznego pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi czy funkcji poznawczych, obserwuje się poprawę jakości życia, w tym satysfakcji życiowej. W świetle powyższego krioterapia ogólnoustrojowa wydaje się być skuteczną metodą addytywną, bezpieczną dla pacjentów oraz dobrze tolerowaną.

- 1) **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Rymaszewska Joanna: Zastosowanie krioterapii ogólnoustrojowej u osób leczonych z powodu depresji, *Psychiatria po Dyplomie*, 2020, vol. 17, nr 5, s. 32-36

- 2) Rymaszewska Joanna, Urbańska Katarzyna, Szcześniak Dorota, Pawłowski Tomasz, Pieniawska-Śmiech Karolina, Kokot Izabela, Pawlik-Sobecka Lilla, Płaczkowska Sylwia, Zabłocka Agnieszka, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: Whole-body cryotherapy – promising add-on treatment of depressive disorders, *Psychiatria Polska*, 2019, vol. 53, nr 5, s. 1053-1067, DOI:10.12740/PP/OnlineFirst/91298. IF: 1,190; MEiN: 100
- 3) Rymaszewska Joanna, Lion Katarzyna M., Pawlik-Sobecka Lilla, Pawłowski Tomasz, Szcześniak Dorota, Trypka Elżbieta, Rymaszewska Julia E., Zabłocka Agnieszka, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: Efficacy of the whole-body cryotherapy as add-on therapy to pharmacological treatment of depression - a randomized controlled trial, *Frontiers in Psychiatry*, 2020, vol. 11, art.522 [13 s.], DOI:10.3389/fpsyt.2020.00522. IF: 4,157; MEiN: 100
- 4) Rymaszewska Joanna, Urbańska Katarzyna M., Szcześniak Dorota, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Trypka Elżbieta, Zabłocka Agnieszka: The improvement of memory deficits after whole-body cryotherapy - the first report, *Cryoletters*, 2018, vol. 39, nr 3, s. 190-195. IF: 0,694; MEiN: 20
- 5) Rymaszewska Joanna, Lion Katarzyna M., **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Rymaszewska Julia E., Trypka Elżbieta, Pawlik-Sobecka Lilla, Kokot Izabela, Płaczkowska Sylwia, Zabłocka Agnieszka, Szcześniak Dorota: The improvement of cognitive deficits after whole-body cryotherapy - a randomised controlled trial, *Experimental Gerontology*, 2021, vol. 146, art.111237 [12 s.], DOI:10.1016/j.exger.2021.111237. IF: 4,253; MEiN: 100

C. NURT TEMATYCZNY III: Biologiczne i kliniczne uwarunkowania schizofrenii

Schizofrenia to złożone zaburzenie neurorozwojowe, w którym obserwuje się zmiany zachowania i myślenia pacjenta, spowodowane zaburzeniami czynnościowymi i strukturalnymi ośrodkowego układu nerwowego. Od wielu lat badacze poszukają mechanizmów biorących udział w patogenezie tej choroby (1). W związku z powyższym przedstawiliśmy najnowsze doniesienia odnośnie do czynników ryzyka wpływających na rozwój schizofrenii u mężczyzn (czynniki: podatność genetyczna, rodzinna, interakcje dziedziczności ze środowiskiem oraz środowiskowe, takie jak: komplikacje okołoporodowe, przebyte infekcje czy uzależnienie od substancji psychoaktywnych). Niniejszy przegląd zwraca uwagę na różnice międzypłciowe, prowadząc do konkluzji,

iż pewne czynniki wpływają bardziej na rozwój psychozy u mężczyzn, a inne bardziej u kobiet (1).

W rozwoju schizofrenii istotną rolę mogą odgrywać stresujące wydarzenia życiowe, a w szczególności doświadczenia traumatyczne w dzieciństwie, takie jak przemoc fizyczna, emocjonalna i seksualna. Stąd, w kolejnych badaniach oceniano związek deterioracji funkcji poznawczych oraz stylów radzenia sobie z cechami traumatycznych doświadczeń w dzieciństwie (liczba doświadczeń, wiek pierwszej ekspozycji oraz nasilenie) u osób z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii oraz osób zdrowych wraz z określeniem właściwości psychometrycznych kwestionariusza CECA.Q w tej grupie pacjentów. Uzyskane rezultaty potwierdziły, iż traumatyczne doświadczenia w dzieciństwie są związane z deficytami funkcji poznawczych u osób z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii (ang. schizophrenia spectrum disorders, SSD) oraz u osób zdrowych. Najważniejszymi cechami doświadczeń traumatycznych w dzieciństwie, z punktu widzenia wpływu na funkcjonowanie poznawcze, są ich liczba oraz wiek pierwszej ekspozycji (2). Natomiast utrata rodzica w dzieciństwie może mieć wpływ na częstsze stosowanie unikowych strategii radzenia sobie ze stresem u osób z SSD (3). Ponadto, określono psychometryczne właściwości kwestionariusza CECA.Q, który stanowi wystandaryzowane narzędzie do oceny traumy wczesnodziecięcej u osób z SSD i pozwala na prowadzenie badań w tym obszarze w populacji polskiej (4).

W kolejnych badaniach poszukiwano związku między koncepcją obciążenia allostatycznego (ang. Allostatic Load, AL) a doświadczeniem różnych wydarzeń stresujących. Podwyższenie wskaźnika AL wiązało się z doświadczeniem nadużycia seksualnego przed 17 rokiem życia u osób z zaburzeniami psychicznymi. Natomiast zarówno u osób zdrowych, jak i z psychozą, podwyższony wskaźnik AL, wiązał się z doświadczeniem antypatii rodzicielskiej (5). Następnie, oceniono strategie radzenia sobie ze stresem u osób z zaburzeniami psychicznymi, gdzie wykazaliśmy, iż osoby z pierwszym epizodem psychozy (ang. first-episode psychosis, FEP) oraz zaostrzeniem schizofrenii częściej stosują dezaptacyjne strategie radzenia ze stresem, co może wiązać się z nasileniem deterioracji funkcji poznawczych. Natomiast, rzadsze stosowanie adaptacyjnych strategii wiązało się z większym nasileniem objawów depresyjnych (6).

Istotne w przebiegu schizofrenii wydają się być także nieprawidłowości metaboliczne i ich uwarunkowania. Zaburzenia hormonalnej regulacji łaknienia we wczesnych fazach

choroby są jednym z ważnych aspektów patofizjologii schizofrenii. Przeprowadzona meta-analiza wykazała, iż stężenie insuliny u pacjentów z FEP jest wyższe niż u osób z grupy kontrolnej, nawet jeśli bierze się pod uwagę tylko pacjentów, którzy nigdy nie przyjmowali leków przeciwpsychotycznych. Ponadto, zaobserwowano niższe stężenie leptyny u pacjentów z FEP, którzy nigdy nie przyjmowali leków przeciwpsychotycznych (7). W badaniach własnych wykazano, iż stężenie leptyny i lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) było istotnie niższe u pacjentów z FEP w porównaniu do osób zdrowych, podczas gdy stężenie trójglicerydów i insuliny było istotnie wyższe. Natomiast nie stwierdziliśmy istotnych zmian w zakresie stężenia adiponektyny (8, 9). Wyniki tych badań potwierdziły uzyskane przez nas wcześniej, na podstawie meta-analizy, gdzie stwierdziliśmy obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz podwyższenie stężenia trójglicerydów u osób z FEP, które nigdy nie stosowały leków przeciwpsychotycznych (10). Kolejno, przeprowadzono także meta-analizę dotyczącą zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z FEP wraz z porównaniem do własnych danych. Przede wszystkim zaobserwowano wzrost stężenia glukozy w teście doustnego obciążenia glukozą u krewnych I stopnia osób z FEP (11). Ważne w przebiegu schizofrenii wydają się być istotne także zmiany hormonalne. W związku z tym przeprowadziliśmy meta-analizę w której wykazaliśmy podwyższenie stężenia wolnego testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) u osób z FEP, a u osób z zaostrzoną schizofrenią podwyższenie stężenia testosteronu całkowitego. Niniejsze wyniki mogą sugerować stosowność monitorowania stężenia testosteronu i innych neurosteroidów w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego (12). Istnieje także coraz więcej dowodów na to, że osoby ze schizofrenią charakteryzuje zmieniony poziom hormonów tarczycy. Otrzymane rezultaty pokazały, iż osoby z FEP miały znacznie niższe stężenie TSH, wyższe fT4 i niższe tT3 w porównaniu z grupą kontrolną. Podwyższone stężenie TSH stwierdzono u osób z wieloma ostrymi epizodami choroby (ang. multiple-episode schizophrenia, MES). Nasze wyniki sugerują, że stężenie TSH może być obniżone u osób z FEP i podwyższone u osób z MES. Wyniki te wskazują na potrzebę monitorowania stężenia TSH i hormonów tarczycy od początku psychozy (13). Wykonano także meta-analizę dotyczącą stężenia kortyzolu w pierwszym epizodzie psychozy (FEP) i stanach ryzyka psychozy, biorąc pod uwagę metabolizm glukozy. Nasza metaanaliza potwierdziła wcześniejsze doniesienia dotyczące podwyższonego stężenia

kortyzolu we krwi i osłabionej reakcji kortyzolu na przebudzenie (ang. cortisol awakening response, CAR) u osób z FEP. Dodatkowo, stwierdzono, iż stężenie glukozy i insuliny było dodatnio skorelowane z niestymulowanym poziomem kortyzolu we krwi u osób z FEP (14).

Dotychczasowe doniesienia zwracają również uwagę na nieprawidłowości odpowiedzi immunologiczno-zapalnej w schizofrenii. Stąd ocenialiśmy znaczenie odpowiedzi chemokinowej, gdzie wykazaliśmy w badaniach własnych podwyższenie stężenia szeregu chemokin u osób z rozpoznaniem FEP i schizofrenii, co potwierdzono poprzez przeprowadzenie meta-analizy (15). Inne doniesienia sugerują, że schizofrenii może towarzyszyć nieprawidłowe unaczynienie. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) jest jedną z kluczowych cząsteczek zaangażowanych w rozwój naczyń krwionośnych o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne. Nasze wyniki wskazują na podwyższony poziom VEGF u pacjentów z MES, który nie ulega zmianie u osób z FEP (16). Kolejna meta-analiza dotyczyła badań porównujących poziomy białka C-reaktywnego (CRP) i cytokin we krwi obwodowej między osobami z ryzykiem psychozy a grupą kontrolną. Nasze wyniki sugerują, że osoby z klinicznym ryzykiem psychozy wykazują subkliniczny stan zapalny w postaci podwyższonego poziomu IL-6. Zjawisko to może być związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych (17). W związku z moimi zainteresowaniami w tym obszarze byłem współredaktorem specjalnego wydania czasopisma *Frontiers in Psychiatry* pt. „Peripheral markers of immune response in major psychiatric disorders: where are we now and where do we want to be?”, które było poświęcone nieprawidłowościom immunologiczno-zapalnym w zaburzeniach psychicznych (18).

- 1) **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Stramecki Filip, Misiak Błażej: Czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii u mężczyzn, W: Schizofrenia u mężczyzn, (red.) Jerzy Samochowiec, Ernest Tyburski, Błażej Misiak, Warszawa 2020, Medical Education, s. 39-57, ISBN 978-83-65471-88-8. MEiN: 20
- 2) Kasznia Justyna, Pytel Aleksandra, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Samochowiec Jerzy, Preś Joanna, Rachubińska Karolina, Misiak Błażej: Adverse childhood experiences and neurocognition in schizophrenia spectrum disorders: age at first exposure and

multiplicity matter, *Frontiers in Psychiatry*, 2021, vol. 12, art.684099 [9 s.], DOI:10.3389/fpsyt.2021.684099. IF: 5,435; MEiN: 100

- 3) Kasznia Justyna, Pytel Aleksandra, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Samochowiec Jerzy, Waszczuk Katarzyna, Kulik Małgorzata, Cyran Agnieszka, Misiak Błażej: The impact of adverse childhood experiences on coping strategies in schizophrenia spectrum disorders: a case-control study, *Psychology Research and Behavior Management*, 2021, vol. 14, s. 1315-1323, DOI:10.2147/PRBM.S324152. IF: 3,974; MEiN: 100
- 4) Kasznia Justyna, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Pytel Aleksandra, Szczygieł Krzysztof, Misiak Błażej: Psychometric properties of the Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q) in a sample of individuals with schizophrenia from Poland, *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 2022, vol. 24, nr 1, s. 42-48, DOI:10.12740/APP/141861. IF: 0,6; MEiN: 70
- 5) Piotrowski Patryk, Frydecka Dorota, Kotowicz Kamila, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Samochowiec Jerzy, Szczygieł Krzysztof, Misiak Błażej: A history of childhood trauma and allostatic load in patients with psychotic disorders with respect to stress coping strategies, *Psychoneuroendocrinology*, 2020, vol. 115, art.104645 [8 s.], DOI:10.1016/j.psyneuen.2020.104645. IF: 4,905; MEiN: 140
- 6) Piotrowski Patryk, Rymaszewska Joanna, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Małecka Monika, Kotowicz Kamila, Samochowiec Jerzy, Samochowiec Agnieszka, Plichta Piotr, Kalinowska Sylwia, Misiak Błażej: Stress coping strategies and their clinical correlates in patients with psychosis at various stages of illness: a case-control study, *Early Intervention in Psychiatry*, 2020, vol. 14, nr 5, s. 559-567, DOI:10.1111/eip.12880. IF: 2,732; MEiN: 100
- 7) Misiak Błażej, Bartoli Francesco, Stramecki Filip, Samochowiec Jerzy, Lis Michał, Kasznia Justyna, Jarosz Konrad, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2019, vol. 102, s. 362-370, DOI:10.1016/j.neubiorev.2019.05.018, IF: 8,329; MEiN: 200
- 8) Lis Michał, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Liśkiewicz Paweł, Misiak Błażej: Impaired hormonal regulation of appetite in schizophrenia: a narrative review dissecting intrinsic mechanisms and the effects of antipsychotics, *Psychoneuroendocrinology*, 2020, vol. 119, art.104744 [12 s.], DOI:10.1016/j.psyneuen.2020.104744. IF: 4,905. MEiN: 140

- 9) Lis Michał, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Pawlik-Sobecka Lilla, Samochowiec Agnieszka, Reginia Artur, Misiak Błażej: Assessment of appetite-regulating hormones provides further evidence of altered adipoinular axis in early psychosis, *Frontiers in Psychiatry*, 2020, vol. 11, art.480 [7 s.], DOI:10.3389/fpsyt.2020.00480. IF: 4,157; MEiN: 100
- 10) Misiak Błażej, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Łaczmański Łukasz, Frydecka Dorota: Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: a systematic review and meta-analysis, *Schizophrenia Research*, 2017, vol. 190, s. 18-27, DOI:10.1016/j.schres.2017.03.031. IF: 3,958; MEiN: 40
- 11) Misiak Błażej, Wiśniewski Michał, Lis Michał, Samochowiec Jerzy, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: Glucose homeostasis in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a systematic review and meta-analysis, *Schizophrenia Research*, 2020, vol. 223, s. 2-8, DOI:10.1016/j.schres.2020.07.011. IF: 4,939, MEiN: 140
- 12) Misiak Błażej, Frydecka Dorota, Loska Olga, Moustafa Ahmed A., Samochowiec Jerzy, Kasznia Justyna, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Psychoneuroendocrinology*, 2018, vol. 89, nr 3, s. 92-102, DOI:10.1016/j.psyneuen.2018.01.007. IF: 4,013; MEiN: 40
- 13) Misiak Błażej, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Wiśniewski Michał, Bartoli Francesco, Carra Giuseppe, Cavaleri Daniele, Samochowiec Jerzy, Jarosz Konrad, Rosińczuk Joanna, Frydecka Dorota: Thyroid hormones in persons with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021, vol. 111, art.110402 [7 s.], DOI:10.1016/j.pnpbp.2021.110402. IF: 5,201. MEiN: 100
- 14) Misiak Błażej, Pruessner Marita, Samochowiec Jerzy, Wiśniewski Michał, Reginia Artur, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: A meta-analysis of blood and salivary cortisol levels in first-episode psychosis and high-risk individuals, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2021, vol. 62, art.100930 [13 s.], DOI:10.1016/j.yfrne.2021.100930. IF: 8,333. MEiN: 140
- 15) Frydecka Dorota, Krzystek-Korpacka Małgorzata, Lubeiro Alba, Stramecki Filip, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Beszłej Jan Aleksander, Piotrowski Patryk, Kotowicz Kamila, Szewczuk-Bogusławska Monika, Pawlak-Adamska Edyta, Misiak Błażej: Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: a cross-sectional and meta-analysis study, *Brain Behavior and Immunity*, 2018, vol. 71, s. 28-36, DOI:10.1016/j.bbi.2018.05.002. IF: 6,17. MEiN: 40

- 16) Misiak Błażej, Stramecki Filip, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Frydecka Dorota, Lubeiro Alba:
Vascular endothelial growth factor in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2018, vol. 86, s. 24-29, DOI:10.1016/j.pnpbp.2018.05.005. IF: 4,315. MEiN: 35
- 17) Misiak Błażej, Bartoli Francesco, Carra Giuseppe, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Gładka Anna, Frydecka Dorota, Samochowiec Jerzy, Jarosz Konrad, Hadryś Tomasz, Miller Brian J.: Immune-inflammatory markers and psychosis risk: a systematic review and meta-analysis, *Psychoneuroendocrinology*, 2021, vol. 127, art.105200 [8 s.], DOI:10.1016/j.psyneuen.2021.105200. IF: 4,693. MEiN: 140
- 18) Misiak Błażej, Frydecka Dorota, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Samochowiec Jerzy:
Editorial: Peripheral markers of immune response in major psychiatric disorders: where are we now and where do we want to be?, *Frontiers in Psychiatry*, 2019, vol. 10, art.5 [3 s.], DOI:10.3389/fpsy.2019.00005 IF: 2,849; MEiN: 100

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

1) Działalność naukowo-badawcza oparta na współpracy z zagranicznymi instytucjami w ramach prowadzonych badań:

- a. Współpraca naukowa z dr Francesco Bartoli, prof. Giuseppe Carra z Department of Medicine and Surgery, University of Milano Bicocca, Monza, Italy; Department of Mental Health & Addiction, ASST Nord Milano, Milano, Italy; Division of Psychiatry, University College London, London, UK w zakresie badań dotyczących nieprawidłowości metabolicznych i markerów w przebiegu psychozy oraz zaburzenia dwubiegunowego.

Publikacje będące wynikiem współpracy:

- Misiak Błażej, Kowalski Krzysztof, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Bartoli Francesco, Carrà Giuseppe, Samochowiec Jerzy, Samochowiec Agnieszka, Frydecka Dorota:
Appetite-regulating hormones in bipolar disorder: a systematic review and

meta-analysis, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2022, vol. 67, art.101013 [10 s.], DOI:10.1016/j.yfrne.2022.101013. IF: 7,4. MEiN: 140

- Misiak Błażej, Bartoli Francesco, Carra Giuseppe, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Gładka Anna, Frydecka Dorota, Samochowiec Jerzy, Jarosz Konrad, Hadryś Tomasz, Miller Brian J.: Immune-inflammatory markers and psychosis risk: a systematic review and meta-analysis, *Psychoneuroendocrinology*, 2021, vol. 127, art.105200 [8 s.], DOI:10.1016/j.psyneuen.2021.105200. IF:4,693; MEiN: 140
 - Misiak Błażej, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Wiśniewski Michał, Bartoli Francesco, Carra Giuseppe, Cavaleri Daniele, Samochowiec Jerzy, Jarosz Konrad, Rosińczuk Joanna, Frydecka Dorota: Thyroid hormones in persons with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021, vol. 111, art.110402 [7 s.], DOI:10.1016/j.pnpbp.2021.110402. IF: 5,201; MEiN: 100
 - Misiak Błażej, Bartoli Francesco, Carra Giuseppe, Małecka Monika, Samochowiec Jerzy, Jarosz Konrad, Banik Anna, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: Chemokine alterations in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis, *Brain Behavior and Immunity*, 2020, vol. 88, s. 870-877, DOI:10.1016/j.bbi.2020.04.013. IF: 7,217. MEiN: 140
 - Misiak Błażej, Bartoli Francesco, Stramecki Filip, Samochowiec Jerzy, Lis Michał, Kasznia Justyna, Jarosz Konrad, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2019, vol. 102, s. 362-370, DOI:10.1016/j.neubiorev.2019.05.018. IF: 8,329; MEiN: 200
- b. Współpraca naukowa z dr Alba Lubeiro z Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain w zakresie nieprawidłowości odpowiedzi immunologiczno-zapalnej i waskularyzacji w przebiegu schizofrenii.
- Publikacje będące wynikiem współpracy:
- Frydecka Dorota, Krzystek-Korpacka Małgorzata, Lubeiro Alba, Stramecki Filip, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Beszłej Jan Aleksander, Piotrowski Patryk, Kotowicz Kamila, Szewczuk-Bogusławska Monika, Pawlak-Adamska Edyta, Misiak Błażej: Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: a cross-sectional and meta-

analysis study, Brain Behavior and Immunity, 2018, vol. 71, s. 28-36, DOI:10.1016/j.bbi.2018.05.002. IF: 6,17; MEiN: 40

- Misiak Błażej, Stramecki Filip, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Frydecka Dorota, Lubeiro Alba: Vascular endothelial growth factor in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2018, vol. 86, s. 24-29, DOI:10.1016/j.pnpbp.2018.05.005. IF:4,315; MEiN: 35

c. Współpraca naukowa z prof. Ahmed A. Moustafa z School of Social Sciences and Psychology, Marcs Institute of Brain and Behaviour, Western Sydney University, Penrith, NSW, Australia w zakresie nieprawidłowości metabolicznych u pacjentów ze schizofrenią.

Publikacje będące wynikiem współpracy:

- Misiak Błażej, Frydecka Dorota, Loska Olga, Moustafa Ahmed A., Samochowiec Jerzy, Kasznia Justyna, Stańczykiewicz Bartłomiej: Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, Psychoneuroendocrinology, 2018, vol. 89, nr 3, s. 92-102, DOI:10.1016/j.psyneuen.2018.01.007. IF. 4,013; MEiN: 40

d. Współpraca naukowa z prof. Nina Knoll, dr Jan Keller Jan, dr Diana Hilda Hohl, z Department of Education and Psychology, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany w zakresie oceny związku między zachowaniami siedzącymi a lękiem u dzieci, nastolatków i dorosłych.

Publikacje będące wynikiem współpracy:

- **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Banik Anna, Knoll Nina, Keller Jan, Hohl Diana Hilda, Rosińczuk Joanna, Łuszczynska Aleksandra: Sedentary behaviors and anxiety among children, adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis, BMC Public Health, 2019, vol. 19, art.459 [22 s.], DOI:10.1186/s12889-019-6715-3. IF: 2,521; MEiN: 100

e. Współpraca naukowa z prof. Reif Andreas, z Department for Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Clinic Frankfurt, Germany w zakresie badania markerów zapalnych w przebiegu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Publikacje będące wynikiem współpracy:

- Misiak Błażej, Wójta-Kempa Monika, Samochowiec Jerzy, Schiweck Carmen, Aichholzer Mareike, Reif Andreas, Samochowiec Agnieszka, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review and meta-analysis, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2022, vol. 118, art.110581 [8 s.], DOI:10.1016/j.pnpbp.2022.110581. IF: 5,6. MEiN: 100
- f. Współpraca naukowa z dr Robert-Paul Juster z Department of Psychiatry and Addiction, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada w zakresie badań dotyczących stresu psychospołecznego we wczesnym okresie życia a ryzykownymi zachowaniami dla zdrowia i rozwojem różnych zaburzeń psychicznych i somatycznych w wieku dorosłym.
- Publikacje będące wynikiem współpracy:
- Misiak Błażej, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Pawlak Andrzej, Szewczuk-Bogusławska Monika, Samochowiec Jerzy, Samochowiec Agnieszka, Tyburski Ernest, Juster Robert-Paul: Adverse childhood experiences and low socioeconomic status with respect to allostatic load in adulthood: A systematic review, *Psychoneuroendocrinology*, 2022, vol. 136, art.105602 [15 s.], DOI:10.1016/j.psyneuen.2021.105602. IF: 3,7; MEiN: 140
- g. Współpraca naukowa z dr Marita Pruessner z Prevention and Early Intervention Program for Psychosis, Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada; Department of Clinical Psychology, University of Konstanz, Konstanz, Germany w zakresie nieprawidłowości metabolicznych u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy.
- Publikacje będące wynikiem współpracy:
- Misiak Błażej, Pruessner Marita, Samochowiec Jerzy, Wiśniewski Michał, Reginia Artur, **Stańczykiewicz Bartłomiej**: A meta-analysis of blood and salivary cortisol levels in first-episode psychosis and high-risk individuals, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2021, vol. 62, art.100930 [13 s.], DOI:10.1016/j.yfrne.2021.100930. IF: 8,333; MEiN: 140

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

1) Promotor pomocniczy przewodu doktorskiego w dyscyplinie nauki medyczne przeprowadzonego w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu:

dr Michał Lis. Tytuł rozprawy doktorskiej: *Ocena stężenia leptyny i adiponektyny u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej oraz u zdrowego potomstwa chorych z rozpoznaniem schizofrenii*. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2020, Data obrony: 21-10-2020, Data nadania stopnia: 19-11-2020

dr Justyna Kasznia. Tytuł rozprawy doktorskiej: *Znaczenie traumy wczesnodziecięcej u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii – adaptacja narzędzi oceny retrospektywnej i analiza związku z manifestacją kliniczną*. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2022, Data obrony: 27-05-2022, Data nadania stopnia: 23-06-2022

dr Marta Lemieszewska. Tytuł rozprawy doktorskiej: *Regulatorowe właściwości nonapeptydowego fragmentu Colostryliny (NP-POL) oraz kompleksu yolkiny z żółtka jaja kurzego w aspekcie zastosowania w terapii chorób neurodegeneracyjnych*. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2021, Data obrony: 27-09-2022, Data nadania stopnia: 27-10-2022

dr Tomasz Bielawski. Tytuł rozprawy doktorskiej: *Chroniczny stres a funkcjonowanie poznawcze jednostki w zwierzęcym modelu traumy*. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2022, Data obrony: 21-10-2022, Data nadania stopnia: 24-11-2022

2) Promotor pomocniczy przewodu doktorskiego w dyscyplinie nauki o zdrowiu przeprowadzonego w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu:

dr Anna Prokopowicz. Tytuł rozprawy doktorskiej: *Ocena poziomu lęku u położnic w kontekście elastyczności psychologicznej*. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2023, Data obrony: 01-06-2023, Data nadania stopnia: 27-06-2023

3) Promotor prac dyplomowych:

- 3 prac magisterskich (kierunek: Zdrowie Publiczne) w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu:
 - i. Izabela Lenarcik - *Świadomość seksualna a jakość życia seksualnego młodych kobiet*, 2021
 - ii. Anna Żuk – *Bullying wczesnoszkolny a jego potencjalne konsekwencje psychiczne studiujących młodych dorosłych*, 2021
 - iii. Tomasz Mazurek - *Satysfakcja seksualna oraz funkcjonowanie seksualne młodych kobiet*, 2020
- 9 prac licencjackich (kierunek: Zdrowie Publiczne) w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu:
 - i. Katarzyna Śliwińska - *Seksualność u kobiet z zaburzeniami odżywiania*, 2022
 - ii. Adrianna Szypa - *Edukacja seksualna w Europie a ryzyko rozwoju chorób wenerycznych*, 2022
 - iii. Jolanta Drązek - *Cyberchondria a pandemia COVID-19*, 2022
 - iv. Aleksandra Hoffmann - *Znaczenie przedekspozycyjnej profilaktyki zakażenia wirusem HIV*, 2021
 - v. Daria Durczak - *Zanieczyszczenia powietrza jako czynnik wpływający na rozwój wybranych zaburzeń nastroju i chorób neurodegeneracyjnych*, 2021
 - vi. Patrycja Partyka - *Świadomość na temat wirusa HIV i choroby AIDS w okresie adolescencji*, 2020
 - vii. Anna Żuk - *Molestowanie, mobbing i mowa nienawiści wśród studiujących młodych dorosłych*, 2019
 - viii. Patrycja Nikiel - *Zjawisko bullingu wobec osób LGBT w szkole*, 2019

- ix. Izabela Lenarcik - *Problematyka zaburzeń erekcji z uwzględnieniem populacji młodych mężczyzn*, 2019

4) Koordynator przedmiotów w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu:

- Kierunek studiów: Zdrowie publiczne I stopień:
 - i. Podstawy psychologii zdrowia / psychopatologii,
 - ii. Moduł wolnego wyboru A - Edukacja seksualna,
- Kierunek studiów: Zdrowie publiczne II stopień:
 - i. Psychologia zarządzania,
 - ii. Psychologia,
- Kierunek studiów: Dietetyka II stopień:
 - i. Psychologia kliniczna,
- Kierunek studiów: Pielęgniarstwo II stopień (stacjonarne i niestacjonarne):
 - i. Podstawy psychoterapii,
 - ii. Psychologia zdrowia,
- Kierunek studiów: Położnictwo I stopień:
 - i. Psychologia,
 - ii. Psychologia 2,
- Kierunek studiów: Położnictwo II stopień:
 - i. Psychologia zdrowia.

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

- Kierunek studiów: Lekarski
 - i. Przedmiot fakultatywny: Biologiczne aspekty psychiatrii.

5) Współprowadzący następujących przedmiotów w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu:

- Kierunek studiów: Lekarski
 - i. Psychiatria,
 - ii. Psychologia lekarska z elementami komunikacji interpersonalnej,

- Kierunek studiów: studia doktoranckie
 - i. Metodologia badań naukowych,
 - ii. Stylistyka wypowiedzi naukowej i komunikacja w nauce.

6) Prowadzący i współprowadzący następujących przedmiotów w Dolnośląskiej Szkole Wyższej we Wrocławiu:

- Kierunek studiów: Psychologia
 - i. Wprowadzenie do psychologii,
 - ii. Podstawy psychologii zdrowia,
 - iii. Psychologia kliniczna,
 - iv. Psychologia społeczna,
 - v. Psychologia stresu,
 - vi. Psychologia emocji i motywacji,
 - vii. Psychologia i promocja zdrowia,
 - viii. Psychologia różnic indywidualnych 2,
 - ix. Metody badań psychologicznych,
 - x. Patologia małżeństwa i rodziny,
 - xi. Proseminarium.

7) Praca organizacyjna na rzecz uczelni:

- Pełnomocnik Rektora Uniwersytetu Medycznego ds. Równego Traktowania, 2023 – obecnie,
- Członek Zespołu ds. Równego Traktowania w ramach Zespołu ds. Społecznej Odpowiedzialności Uczelni, 2023 – obecnie,
- Członek Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, 2019 – obecnie,
- Członek Zespołu ds. ewaluacji nauki w dyscyplinie nauki o zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, 2020 – obecnie,
- Członek Zespołu ds. Nagród przy Radzie Dyscypliny Nauki o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, 2021 – obecnie,
- Członek zespołu ds. nostryfikacji stopnia doktora, 2023,

- Członek senackiej Komisji Dydaktyki i Wychowania, 2018 – 2019,
- Członek zespołu opracowującego Program Rozwoju Centrum Symulacji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, przyjętego przez Senat UMW (uchwała Senatu nr 1965 z dn. 28.11.2018),
- Przewodniczący zespołu do opracowania procedur koordynacji i funkcjonowania Wirtualnej Uczelni na bazie systemu BAZUS, 2014-2015,
- Członek Komisji Dyscyplinarnej dla Doktorantów, 2012 – 2014 (*przed i po uzyskaniu stopnia doktora*),
- Członek Wydziałowej Komisji Stypendialnej Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na rok akademicki 2012/2013 (*przed uzyskaniem stopnia doktora*).

8) Otrzymane nagrody i wyróżnienia:

- Działalność naukowa lub naukowo-badawcza:
 - i. 2021 - Laureat konkursu MINIATURA 5 Narodowego Centrum Nauki NCN,
 - ii. 2018 – Laureat stypendium na udział w 18. edycji Berlin Summerschool pt. "Psychiatry as a Science and as a Profession: Physical activity, Exercise and Mental Disorders",
 - iii. 2018 - Laureat stypendium na pobyt badawczy w ramach programu The French Government Scholarship,
 - iv. 2010/2011; 2011/2012; 2012/2013; 2013/2014 – laureat stypendiów za osiągnięcia naukowe oraz stypendium Rektora dla najlepszych doktorantów przyznawane przez Uniwersytet Medyczny (*przed uzyskaniem stopnia doktora*),
 - v. 2011/2012; 2012/2013 – laureat uzyskania zwiększenia stypendium doktoranckiego z dotacji projakościowej (*przed uzyskaniem stopnia doktora*),
 - vi. 2010 – Laureat Stypendium w ramach Studenckiego Programu Stypendialnego w roku akademickim 2010/2011 za szczególne osiągnięcia doktorant w dziedzinach szczególnie ważnych dla rozwoju Wrocławia (*przed uzyskaniem stopnia doktora*),

- vii. 2010 – Laureat stypendium naukowego w celu odbycia stażu zagranicznego w ramach projektu Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki – Działanie 4.1.1. „Wzmocnienie i rozwój potencjału dydaktycznego Uczelni oraz zwiększenie liczby absolwentów kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej na wiedzy” (*przed uzyskaniem stopnia doktora*).
- Nagrody naukowe:
 - i. 2021 - Nagroda JM Rektora Zespołowa I stopnia,
 - ii. 2021 - Nagroda JM Rektora Indywidualna II stopnia,
 - iii. 2021 – Nagroda JM Rektora Zespołowa II stopnia,
 - iv. 2021 - Złota Synapsa za najbardziej znaczący artykuł o tematyce psychiatrycznej,
 - v. 2019 - Złota Synapsa za najbardziej znaczący artykuł o tematyce psychiatrycznej autorstwa naukowców pracujących w Polsce,
 - vi. 2020 - Nagroda JM Rektora Indywidualna I stopnia,
 - vii. 2019 - Nagroda JM Rektora Indywidualna I stopnia,
 - viii. 2018 - Złota Synapsa za najbardziej znaczący artykuł o tematyce psychiatrycznej,
 - ix. 2016 - 1. miejsce w sesji plakatowej na konferencji "Psychiatria. Dialogi Interdyscyplinarne", Wrocław 14-15 października 2016,
 - x. 2011 - III miejsce w Sesji Plakatowej na Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej „Potrzeby a możliwości opieki nad osobami starszymi”, Wrocław (*przed uzyskaniem stopnia doktora*).

9) Działania mające na celu popularyzację nauki i proces dydaktyczny

- Udział w Komitecie naukowym i członek prezydium podczas konferencji „UMW Zielona Uczelnia w zielonym mieście” organizowanej przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu przy współpracy z UI Green Metric. Celem konferencji była prezentacja i rozpowszechnienie wiedzy na temat wpływu środowiska na ludzkie zdrowie i życie, Wrocław, 17.03.2023,
- Wywiad dla portalu Medonet, pt. *Niektórzy pacjenci się wstydzą. "Wtedy zaczyna się kombinowanie"* dot. komunikacji lekarza z pacjentem i konieczności edukacji studentów kierunków lekarskich w tym zakresie, red. Edyta Brzozowska,

12.03.2023 (<https://www.medonet.pl/psychologia,niektorzy-pacjenci-sie-wstydzaja--wtedy-zaczyna-sie-kombinowanie,artykul,69183870.html>),

- Udział w audycji w Radiu Wrocław – „Strach i stres - nie tylko w seksie”. Wywiad w kontekście lęku i strachu odnosząc się do tego czym jest stres, jego przyczyny, konsekwencje i sposoby radzenia sobie, szczególnie w obliczu rozpoczęcia działań wojennych, red. Dagmara Chojnacka i Marek Obszarny, Wrocław, 01.03.2022,
- Współautorstwo artykułu edukacyjnego: **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Rymaszewska Joanna. Zastosowanie krioterapii ogólnoustrojowej u osób leczonych z powodu depresji, Psychiatria po Dyplomie, 2020, nr 5, s. 32-36,
- Urbańska Katarzyna, Zielińska Daniela, **Stańczykiewicz Bartłomiej**, Rymaszewska Joanna: warsztat podczas XIX Dolnośląskiego Festiwalu Nauki pod hasłem „Ziarna wiedzy”. Temat: Krioterapia – czy możemy leczyć zimnem?, Wrocław, 2016.

10) Członek komitetu organizacyjnego/naukowego konferencji

- VI Kongres Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego „Psychotyzm i zaburzenia psychiczne w wieku podeszłym”, Wrocław, 2009; (funkcja: udział w pracach organizacyjnych),
- VII Kongres Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego „Wiek podeszły – jednostka – społeczeństwo: wyzwania terapeutyczne”, Wrocław, 2010; (funkcja: udział w pracach organizacyjnych),
- VIII Kongres Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego Interdyscyplinarność w psychogeriatric, Wrocław, 2011; (funkcja: udział w pracach organizacyjnych)
- IX Kongres Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego „Człowiek stary – lekarz – społeczeństwo. Co każdy profesjonalista wiedzieć powinien?”, Wrocław, 2012; (funkcja: udział w pracach organizacyjnych),
- V Konferencja KND „Biomed” pt. „Doktoranci napędem rozwoju nauki”, Pasterka, 23-25.11.2012; (funkcja: udział w pracach organizacyjnych),

- Konferencja „UMW Zielona Uczelnia w zielonym mieście”, Wrocław, 17.03.2023; (funkcja: członek Komitetu Naukowego oraz Prezydium podczas konferencji),
- Międzynarodowa Konferencja Naukowa Witelton Impact'23 „New Deal. Innovations. Impact of the COVID-19 pandemic on science and technology”, Legnica, 24-25.05.2023; (funkcja: członek Komitetu Naukowego),

11) Recenzja prac w czasopismach naukowych: Advances in Clinical and Experimental Medicine, Advances in Psychiatry and Neurology, Frontiers in Endocrinology, Frontiers in Human Neuroscience, Frontiers in Psychiatry, Frontiers in Psychology, Journal of Clinical Medicine, Journal of Clinical Medicine, Journal of HIV for Clinical and Scientific Research, Journal of Integrative Neuroscience, Journal of Public Health Research, Journal of Veterinary Research, Psychoneuroendocrinology, Psychopharmacology, World Journal of Virology.

12) Funkcje w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

- Advances in Clinical and Experimental Medicine, rola: Section Editor in Psychiatry (2023 – obecnie),
- Frontiers in Psychiatry, rola: Review Editor for Schizophrenia (2018 – obecnie),
- Frontiers in Psychiatry, rola: Guest Associate Editor for Psychopharmacology (2017-2018),
- Frontiers in Psychiatry, rola: Co-Editor in Research Topic: Misiak B., Frydecka D., Stańczykiewicz B., Samochowiec J.: Peripheral Markers of Immune Response in Major Psychiatric Disorders: Where Are We Now and Where Do We Want to Be? (2017-2018).

13) Staże zagraniczne w wiodących instytucjach naukowo-szkoleniowych

- Istituto di Neuroscience, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Rzym, Włochy, 3-miesięczny staż naukowy zagraniczny (Włochy, 24.04.2010 – 24.07.2010),

- Department of Social Medicine School of Medicine University of Crete, Heraklion, Staff Mobility for Training Program Erasmus+ (Grecja, 27.09. – 30.09.2022),
- Department of Biology and Stem Cell Development, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, Francja, 3-miesięczny staż naukowy zagraniczny (Francja, 15.07.2018 – 15.10.2018),
- Universidad Católica de Valencia. „International Nursing Days Valencia 2018”, Staff Mobility for Training Program Erasmus+ (Hiszpania, 12.03.2018 – 14.03.2018).

14) Towarzystwa i organizacje naukowe:

Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

- Polskie Towarzystwo Psychogeriatryczne, funkcja: członek,
- Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie, funkcja: członek.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, funkcja: sekretarz i członek zarządu Oddziału Wrocławskiego PTP, 2022 – obecnie,
- Polskie Towarzystwo Terapii Poznawczej i Behawioralnej, funkcja: członek, 2019 – obecnie,
- Polskie Towarzystwo Seksuologiczne, funkcja: członek, 2023 – obecnie.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

1) Pozostała aktywność zawodowa

- W 2009 roku ukończyłem studia magisterskie na kierunku biologia i podjąłem studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego

we Wrocławiu (UMW). W związku z doświadczeniami w mojej pracy badawczej *in vivo* i *in vitro* podjąłem decyzję o rozpoczęciu studiów psychologicznych na Uniwersytecie Humanistycznospołecznym SWPS we Wrocławiu, aby nabyć niezbędne kompetencje nie tylko do prowadzenia działalności klinicznej, ale także potrzebne do prowadzenia badań naukowych w obszarze psychologii i psychiatrii. Następnie ukończyłem studia podyplomowe „Seksuologia kliniczna – opiniowanie, edukacja, terapia” w Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, które również przyczyniły się do poszerzenia moich zainteresowań badawczych w zakresie seksuologii i m. in. skutkowały uzyskaniem finansowania projektu MINIATURA Narodowego Centrum Nauki. Obecnie podnoszę swoje kwalifikacje będąc uczestnikiem studiów podyplomowych – „Szkoła Psychoterapii Poznawczo-Behawioralnej Uniwersytetu SWPS pod kierownictwem dr hab. Agnieszki Popiel, prof. uczelni i dr Ewy Pragłowskiej”, przygotowującej do uzyskania certyfikatu psychoterapeuty poznawczo – behawioralnego. Ponadto, jestem na 4 roku specjalizacji z Psychologii Klinicznej (Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu).

- W trakcie studiów doktoranckich zostałem kierownikiem Biura Zarządzania Jakością Kształcenia w ramach projektu pn. „Zintegrowany System Zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu”, współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki (okres realizacji 01.03.2013 - 28.02.2015). Pod moim kierownictwem zrealizowano następujące zadania w obszarze dydaktycznym i organizacyjnym w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu:
 - opracowanie i wdrożenie Polityki Jakości Kształcenia w Uczelni oraz wdrożenie modelu zarządzania jakością kształcenia (uchwały Senatu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 1388 z 26.03.2014 i 1487 z 18.02.2015),
 - stworzenie systemu monitoringu jakości kształcenia i prowadzenie monitoringu jakości kształcenia wraz z analizą obecnych programów kształcenia,

- przeprowadzenie ekspertyzy aktualności treści programów kształcenia i ich przydatności względem rynku pracy,
- prowadzenie monitoringu i analizy efektywności kształcenia na Wydziałach i w podziale na dziedziny kształcenia,
- zorganizowanie wraz z Biurem Karier systemu stałej współpracy z przedsiębiorcami, organizacjami zawodowymi, izbami handlowymi, partnerami społecznymi,
- organizacja ogólnouczelnianej konferencji nt. jakości kształcenia.

(<https://www.umw.edu.pl/pl/aktualnosci/zakonczenie-realizacji-projektu-pn-zintegrowany-system-zarzadzania-universytetem>)

- W okresie 01.03.2015 – 30.09.2017 r. zajmowałem stanowisko administracyjne w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, a moim zadaniem było utworzenie oraz wdrożenie działalności jednostki zajmującej się organizacją i planowaniem kształcenia w uczelni oraz jakością kształcenia. W tym czasie pełniłem funkcję kierownika Działu Kształcenia, a następnie Działu Organizacji Dydaktyki.

2) Udział w szkoleniach mających na celu podniesienie kompetencji w zakresie warsztatu naukowego, pozostałych umiejętności klinicznych w zawodzie psychologa/psychoterapeuty/seksuologa, oraz kompetencji dydaktycznych i organizacyjnych, potrzebnych do realizacji działań w uczelni wyższej

- a) Pracownia Psychoterapii Superwizji i Szkoleń. Zaburzenia osobowości w ujęciu poznawczo-behawioralnym – modele, rola procesów transdiagnostycznych i regulacji emocji. Wrocław, 09.09.2023,
- b) Pracownia Psychoterapii Superwizji i Szkoleń. „Konceptualizacja w terapii poznawczo-behawioralnej – sformułowanie przypadku w praktyce terapeutycznej. Wrocław, 13.03.2023,
- c) Laboratorium Symulacji Medycznych. Europejskie Centrum Doradztwa sp. z o.o. „Podstawowe Szkolenie Metodyczne Symulacji”. Wrocław, 18.07.2023,
- d) Laboratorium Symulacji Medycznych. Europejskie Centrum Doradztwa sp. z o.o. „Kurs OSCE (Objective Structured Clinical Examination)”. Wrocław, 19-22.07.2023,

- e) Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie - kurs doskonalący „Zaburzenia seksualne u mężczyzn”, 17.02.2020-19.02.2020,
- f) Optima. Centrum Rozwoju i Kształcenia Kadr s.c. „Komunikacja z osobą z zaburzeniami psychicznymi, wyzwania dla pracowników uczelni”, 26.11.2019,
- g) 18th Berlin Summerschool Psychiatry as a Science and as a Profession – Physical Activity, exercise and mental disorders” - 26.08.2018-31.08.2018,
- h) Polskie Towarzystwo Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych POLLASA. Szkolenie dla osób odpowiedzialnych za planowanie porcedur i doświadczeń oraz ich przeprowadzenie, wykonujących procedury, uśmiercających zwierzęta wykorzystywane w procedurach. Warszawa, 2-6.07.2018,
- i) European Resuscitation Council. ERC qualification: Basic Life Support (BLS), Wrocław, 12.12.2017,
- j) Universidad Católica de Valencia, Hiszpania. Training mobility in Quality Office, Staff Mobility for Training Program Erasmus+, 25.09.2017 – 29.09.2017,
- k) Optima. Centrum Rozwoju i Kształcenia Kadr s.c. „Nowe regulaminy studiów wyższych w uczelniach, czyli jak sporządzić dobry regulamin studiów”, 30.01.2017,
- l) TÜV Rheinland Polska Sp. z o. o. „Zmiany w normie ISO 9001:2015 pod kątem dostosowania systemu zarządzania jakością do nowego wydania normy”, 02.12.2016,
- m) Charles University in Prague, Czechy. Training mobility in Faculty of Physical Education and Sport - Teaching organisation – Staff Mobility for Training Program Erasmus+, 05.09.2016 – 09.09.2016,
- n) Optima. Centrum Rozwoju i Kształcenia Kadr s.c. „Zasady tworzenia aktów normatywnych w uczelni na przykładzie aktów prawnych regulujących proces kształcenia”, 04.07.2016,
- o) Optima. Centrum Rozwoju i Kształcenia Kadr s.c. „Delegowanie zadań, uprawnień i odpowiedzialności”, 27.06.2016-28.06.2016,
- p) SK|training „Kierownik w obliczu zmiany”, 09.06.2016,
- q) Centrum Promocji Informatyki VII Forum Informatycznego Zarządzania Uczelnią „Nowe rozwiązania informatyczne w zmieniającej się rzeczywistości akademickiej”, 08.10.2015,

- r) University in Split, Chorwacja, Training mobility in Technology Transfer Office – Staff Mobility for Training Program Erasmus+, 14.09.2015-18.09.2015,
- s) Fundacja Rozwoju Edukacji i Szkolnictwa Wyższego IV edycja Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej na temat akredytacji i jakości kształcenia na uczelniach „Systemy zapewniania jakości kształcenia w szkolnictwie wyższym w świetle wymogów akredytacji zewnętrznej”, 27.11.2014,
- t) Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – „Zintegrowany System Zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu” „Zarządzanie procesem dydaktycznym”, 13.11.2014 – 14.11.2014,
- u) Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – „Zintegrowany System Zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu” „Zmiany w ustawie Prawo o Szkolnictwie Wyższym”, 06.11.2014 – 07.11.2014,
- v) Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – „Zintegrowany System Zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu”, „Zarządzanie czasem”, 30.10.2014 – 31.10.2014,
- w) Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – „Zintegrowany System Zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu”, „Nowoczesne Zarządzanie Personelem”, 27.10.2014 – 28.10.2014,
- x) PWN, PZWL „Symposium wykładowców akademickich. Problemy naukowo-dydaktyczne współczesnego naukowca – rok akademicki 2014/2015”, 24.10.2014,
- y) Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – „Zintegrowany System Zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu” „Zarządzanie Finansami Jednostki”, 14.10.2014 – 16.10.2014,
- z) Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – „Zintegrowany System Zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu”, „Zarządzanie Badaniami Naukowymi” 02.10.2014 – 03.10.2014,
- aa) Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – „Zintegrowany System Zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu” „Jakość Kształcenia w Uczelniach Wyższych”, 22.09.2014 – 23.09.2014,
- bb) Zespół ds. Nauki i Szkolnictwa Wyższego Agencji Szkolenia i Promocji Kadr, „Jakość kształcenia w Uczelniach”, 24.06.2013 – 28.06.2013,

- cc) Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centrum Kształcenia Podyplomowego
„Podstawy farmakologii”, 15.06.2013 – 16.06.2013,
- dd) Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centrum Kształcenia Podyplomowego
„Zasady dobrej praktyki klinicznej”, 24.03.2013 i 26.05.2013,
- ee) Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centrum Kształcenia Podyplomowego
„Wprowadzenie do badań klinicznych. Nierzetelność w badaniach klinicznych.
Statystyka biomedyczna”, 23.03.2013 i 25.05.2013,
- ff) Zespół ds. Nauki i Szkolnictwa Wyższego Agencji Szkolenia i Promocji Kadr
„Odpowiedzialność dyscyplinarna studentów i doktorantów – teoria i praktyka”,
26.03.2013,
- gg) XXVIII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk
w Krakowie „Zaawansowane Metody Badania Mózgu”, 15.02.2011 –
18.02.2011,
- hh) Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej
we Wrocławiu, Dolnośląska Izba Lekarska, Katedra i Klinika Psychiatrii AM
we Wrocławiu „Podstawy psychiatrii – cz.2. Podstawy terapii zaburzeń
psychicznych”, 15.11.2010 – 19.11.2010,
- ii) Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej
we Wrocławiu, Dolnośląska Izba Lekarska, Katedra i Zakład Mikrobiologii AM
we Wrocławiu, „Racjonalna antybiotykoterapia w zakażeniach”, 19.01.2010,
- jj) Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej
we Wrocławiu, Dolnośląska Izba Lekarska, Katedra i Zakład Mikrobiologii AM
we Wrocławiu „Rola laboratorium w nadzorze zakażeń szpitalnych”, 18.01.2010,
- kk) Wydział Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu,
Dolnośląska Izba Lekarska, Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu
„Podstawy psychiatrii – cz.1 Podstawy diagnostyki zaburzeń psychicznych”, 11-
15.01.2010.

.....

(podpis wnioskodawcy)