UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
W OLSZTYNIE
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI
AL. WARSZAWSKA 30
10-082 OLSZTYN
(nazwa i dane adresowe podmiotu habilitującego, wybranego do przeprowadzenia postępowania)
za pośrednictwem:
Rady Doskonałości Naukowej
pl. Defilad 1
00-901 Warszawa
(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)

JOLANTA KIEWISZ
(imię i nazwisko wnioskodawcy)

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
W OLSZTYNIE
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI
KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA
AL. WARSZAWSKA 30
10-082 OLSZTYN
(miejsce pracy/jednostka naukowa)

Wniosek

z dnia 04.12.2023

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w **dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu** w dyscyplinie[1] **nauki medyczne**.

Określenie osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego:

Ocena ekspresji genu i udział białka WNT4 w etiopatogenezie wybranych chorób nerek i nowotworach błony śluzowej macicy.

Wnioskuję – na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.) – aby komisja habilitacyjna podejmowała uchwałę w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w głosowaniu ~~**tajnym**~~**/jawnym***[2]

Zostałem poinformowany, że:

Administratorem w odniesieniu do danych osobowych pozyskanych w ramach postępowania w

[1] Klasyfikacja dziedzin i dyscyplin wg. rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 września 2018 r. w sprawie dziedzin nauki i dyscyplin naukowych oraz dyscyplin w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r. poz. 1818).
[2] * Niepotrzebne skreślić.

sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego jest Przewodniczący Rady Doskonałości Naukowej z siedzibą w Warszawie (pl. Defilad 1, XXIV piętro, 00-901 Warszawa).

Kontakt za pośrednictwem e-mail: kancelaria@rdn.gov.pl , tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu. Dane osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c) Rozporządzenia UE 2016/679 z dnia z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220 - 221 oraz art. 232 – 240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.

Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest na stronie www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html

PODPIS ZAUFANY
JOLANTA
KIEWISZ
06.12.2023 14:37:18 [GMT+1]
Dokument podpisany elektronicznie podpisem zaufanym

.....
(podpis wnioskodawcy)

Załączniki:

1. Dane wnioskodawcy
2. Autoreferat
3. Wykaz osiągnięć naukowych
4. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego
5. Oświadczenia o współautorstwie
6. Analiza bibliometryczna Załącznik1
7. Analiza bibliometryczna Załącznik2
8. Kopia dokumentu potwierdzająca uzyskanie tytułu doktora
9. Kopie wybranych dokumentów potwierdzających osiągnięcia i wykazywanie się istotną aktywnością naukowo – badawczą realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

ZAŁĄCZNIK nr 3.

AUTOREFERAT

dr Jolanta Kiewisz

Ocena ekspresji genu i udział białka WNT4

w etiopatogenezie

wybranych chorób nerek i nowotworach błony śluzowej macicy

Katedra Ginekologii i Położnictwa
Wydział Lekarski
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
w Olsztynie

Olsztyn 2023

1. Imię i nazwisko **Jolanta Kiewisz**
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

22/11/2011 **Stopień** naukowy **doktora** nauk rolniczych, nadany przez Radę Naukową Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie, za pracę doktorską pt. „*Ekspresja genów WNT, β-kateniny i E-kadheryny w błonie śluzowej macicy, ciałkach żółtych oraz zarodkach w okresie okołoimplantacyjnym u świni*".

03/07/2006 **Obrona pracy magisterskiej** pt. „*Oczyszczanie i charakterystyka glikoprotein ciążowych PAG (Pregnancy Associated Glycoproteins) u bizona (Bison bison athabascae) i żubra (Bison bonasus L.)*" na kierunku Biotechnologia, na Wydziale Biologii, Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego w Olsztynie.

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

23/02/2023 – obecnie	**Adiunkt**; Katedra Ginekologii i Położnictwa; Wydział Lekarski; Collegium Medicum; Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie;
1/09/2017- 23/02/2023	**Adiunkt**; Katedra Histologii i Embriologii Człowieka; Wydział Lekarski; Collegium Medicum; Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie;
1/01/2012-31/08/2017	**Adiunkt**; Katedra Histologii i Embriologii Człowieka; Wydział Nauk Medycznych; Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie;
01/10/2007 - 30/09/2010	**Studia doktoranckie** w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie.

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.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnieć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Ocena ekspresji genu i udział białka WNT4 w etiopatogenezie wybranych chorób nerek i nowotworach błony śluzowej macicy.

Prezentowane osiągnięcie naukowe jest kontynuacją i rozwinięciem moich badań prowadzonych podczas przygotowywania pracy doktorskiej i zostało udokumentowane zbiorem 5 powiązanych tematycznie publikacji (4 prac oryginalnych i 1 pracy przeglądowej), opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (JCR), o łącznej punktacji IF: 13,13 i punktacji MEiN: 390.

We wszystkich pracach odpowiadałam za opracowanie koncepcji badań. Pełniłam rolę osoby tworzącej protokół badań i wykonującej doświadczenia. Wykonałam analizy statystyczne, byłam również autorem manuskryptów i edytorem ich ostatecznych wersji. W czterech pracach cyklu jestem pierwszym autorem, w jednej pracy jestem autorem pierwszym równoważnym (*), w dwóch publikacjach byłam również autorem korespondencyjnym (§).

4.2.WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH CYKL HABILITACYJNY

1. **Kiewisz Jolanta**, Krawczyński Kamil, Lisowski Paweł, Blitek Agnieszka, Zwierzchowski Lech+, Zięcik Adam J., Kaczmarek Monika M.. Global gene expression profiling of porcine endometria on Days 12 and 16 of the estrous cycle and pregnancy. Theriogenology. 2014; 1;82(6):897-909. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.07.009.
   Impact Factor: 1.798 **Punktacja MEiN:** 30.000 *(Według punktacji obowiązującej w roku publikacji artykułu).*
   Praca cytowana 26 razy wg *WoS*, 27 razy wg *Scopus*

   Moja rola polegała na współudziale w opracowaniu koncepcji i kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w pracy oraz opracowaniu metodyki badań. Uczestniczyłam w pobraniu i zabezpieczeniu materiału biologicznego, a także izolacji oraz ocenie ilościowej i jakościowej kwasów nukleinowych. Opracowałam metodykę znakowania kwasów nukleinowych i uczestniczyłam w przeprowadzeniu hybrydyzacji kwasów nukleinowych do mikromacierzy. Uczestniczyłam w analizie wyników uzyskanych po hybrydyzacji, za pomocą oprogramowania *Ingenuity Pathway Analysis (IPA),* a także interpretacji i opracowaniu wyników badań po ich walidacji. Odpowiadałam za przegląd piśmiennictwa, opracowanie koncepcji i napisanie manuskryptu, przygotowanie odpowiedzi na recenzje oraz wprowadzenie poprawek w ostatecznej wersji manuskryptu. Uczestniczyłam w korespondencji z edytorem i recenzentami.

2. **Kiewisz Jolanta***, Waśniewski Tomasz*, Kmieć Zbigniew. Participation of WNT and ß-catenin in physiological and pathological endometrial changes: association with angiogenesis BioMed Research International 2015; 2015:854056. doi: 10.1155/2015/854056.

Impact Factor: 2.134 **Punktacja MEiN:** 20.000 *(według punktacji obowiązującej na rok publikacji artykułu)*
Praca cytowana 28 razy wg *WoS*, 31 razy wg *Scopus*

Mój udział polegał na współopracowaniu koncepcji artykułu, opracowaniu metodyki, wykonaniu i analizie barwień immunohistochemicznych, oraz napisaniu manuskryptu. Uczestniczyłam w korespondencji z edytorem i recenzentami.

3. **Kiewisz Jolanta**, Skowrońska Agnieszka, Winiarska Agata, Pawłowska Anna, Kieżun Jacek, Rozicka Anna, Perkowska-Ptasińska Agnieszka, Kmieć Zbigniew, Stompór Tomasz. WNT4 Expression in Primary and Secondary Kidney Diseases: Dependence on Staging. Kidney & Blood Pressure Research 2019;44(2):200-210. doi: 10.1159/000498989.
Impact Factor: 1.898 **Punktacja MEiN:** 70.000 *(Według punktacji obowiązującej w roku publikacji artykułu).*
Praca cytowana 12 razy wg *WoS*, 13 razy wg *Scopus*

Mój udział polegał na współopracowaniu koncepcji i kierowaniu wykonaniem projektu naukowego obejmującego badania opisane w pracy oraz opracowaniu metodyki badań. Uczestniczyłam w izolacji oraz ocenie ilościowej i jakościowej kwasów nukleinowych, wykonałam preamplifikacje i łańcuchową reakcje polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *Real time PCR*). Opracowywałam wyniki i uczestniczyłam w analizach statystycznych. Odpowiadałam za przegląd piśmiennictwa, interpretacje wyników, współtworzenie koncepcję oraz napisanie manuskryptu. Przygotowywałam odpowiedzi na recenzje, wprowadzałam korektę w ostatecznej wersji manuskryptu, a także uczestniczyłam w korespondencji z edytorem i recenzentami.

4. **Kiewisz Jolanta**§, Pawłowska Anna, Winiarska Agata, Perkowska-Ptasińska Agnieszka, Skowrońska Agnieszka, Godlewski Janusz, Kmieć Zbigniew, Stompór Tomasz. Serum WNT4 protein as an indicator of chronic glomerulonephritis but not a marker of inflammatory cell infiltration and fibrosis: A preliminary study. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2022;31(3):249-259. doi: 10.17219/acem/143543.
Impact Factor: 2.1 **Punktacja MEiN:** 70.000 *(Według punktacji obowiązującej w roku publikacji artykułu).*
Praca dotychczas niecytowana.

Moja rola polegała na współudziale w opracowaniu koncepcji i kierowaniu wykonaniem projektu naukowego obejmującego badania opisane w pracy. Opracowałam metodykę badań. Wykonałam pomiary techniką ELISA. Opracowałam wyniki i przeprowadziłam analizy statystyczne. Zgromadziłam i przeanalizowałam niezbędne piśmiennictwo. Współtworzyłam koncepcję oraz napisałam manuskrypt. Przygotowywałam odpowiedzi na recenzje. Wprowadziłam korektę w ostatecznej wersji manuskryptu. Byłam autorem korespondencyjnym, prowadziłam korespondencje z edytorem oraz recenzentami.

5. **Kiewisz Jolanta**§, Waśniewski Tomasz, Kieżun Jacek, Skowrońska Agnieszka, Kaczmarek Monika M, Szóstak Błażej, Kowalczyk Anna E, Kmieć Zbigniew.

WNT4 Gene and Protein Expression in Endometrial Cancer and Its Significance. *Cancers*. 2023; 15(19):4780. doi: 10.3390/cancers15194780.
Impact Factor: 5.2 **Punktacja MEiN:** 200.000 *(Według punktacji obowiązującej w roku publikacji artykułu).*
Praca dotychczas niecytowana.

Moja rola polegała na współudziale w opracowaniu koncepcji i kierowaniu wykonaniem projektu naukowego obejmującego badania opisane w pracy oraz opracowaniu metodyki badań. Uczestniczyłam w izolacji oraz ocenie ilościowej i jakościowej kwasów nukleinowych, wykonałam amplifikacje i łańcuchową reakcje polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *Real time PCR*). Uczestniczyłam w opracowaniu metodyki barwień immunohistochemicznych na obecność białka WNT4. Przeprowadziłam analizy bioinformatyczne z wykorzystaniem platformy *cBioPortal for Cancer Genomic* (*https://www.cbioportal.org/*). Opracowywałam wyniki i uczestniczyłam w analizach statystycznych. Odpowiadałam za przegląd piśmiennictwa, interpretacje wyników, stworzenie koncepcji oraz napisanie manuskryptu. Byłam autorem korespondencyjnym. Przygotowywałam odpowiedzi na recenzje. Prowadziłam korespondencje z edytorem, recenzentami oraz edytorem akademickim. Wykonałam korektę ostatecznej wersji manuskryptu.

Oświadczenia współautorów publikacji określające merytoryczny (a nie procentowy) wkład każdego z nich w powstanie poszczególnych publikacji zawarto w Załączniku 5.

4.3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRAC I OSIĄGNIETYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA:

WSTĘP

Tworzenie układu moczowo-płciowego rozpoczyna się około 25 dnia rozwoju. Układ ten powstaje z mezodermy pośredniej, która tworzy grzebienie mezodermalne, wzdłuż tylnej ściany jamy brzusznej, po obu stronach aorty. Układ moczowy i układ płciowy, embriologicznie i anatomicznie są ze sobą blisko powiązane, umiejscowione obok siebie i początkowo uchodzą do wspólnej jamy ciała. Ich molekularny mechanizm rozwoju również wydaje się być ze sobą powiązany **poprzez wspólne czynniki rozwojowe, występujące w obu układach** [1]. **Do morfogenów determinujących losy komórek i powstanie struktur układu moczowo-płciowego zaliczana jest rodzina białek WNT.** Tematyka związana z genami i białkami WNT nie jest mi obca, ponieważ ich znaczenie w żeńskim układzie rozrodczym w okresie okołoimplantacyjnym było przeze mnie badane podczas wykonywania pracy doktorskiej. Postanowiłam kontynuować tę tematykę, ponieważ **białka WNT biorąc udział w zmianach i przebudowie tkanek były doskonałym kandydatem do badania molekularnych podstaw procesów chorobotwórczych, w tym nowotworzenia.**

Ligandy WNT to 19 białek oddziałujących parakrynnie, uczestniczących w procesach różnicowania, proliferacji i odnawiania komórek, a przede wszystkim w organogenezie [2]. Podczas powstawania układu moczowego czynnikami produkowanymi przez pączki moczowodowe, z których różnicuje się nerka ostateczna, są białka WNT9B i WNT6. Za przekształcenie skondensowanej mezenchymy w nabłonek i powstawanie kanalików nerki ostatecznej odpowiada **białko WNT4**. W układzie rozrodczym to samo białko (WNT4) uczestniczy w różnicowaniu gonad. **Białko WNT4, to czynnik łączący oba układy. Jest ono szczególnie ważne dla zachowania ich prawidłowego funkcjonowania.** Potwierdzają to dostępne publikacje naukowe.

Obserwowana w obszarze mezenchymy nerkotwórczej podczas rozwoju nefronu, ekspresja genu, a co za tym idzie, aktywność białka WNT4, jest krótkotrwała i tłumiona w nerce ostatecznej [3][4]. Ponowna, podwyższona ekspresja genu *Wnt4* obserwowana jest w stanach patologicznych, co wykazano na modelu mysim [4]. U zwierząt z indukowanym uszkodzeniem nerek ekspresja mRNA genu *Wnt4* w cewkach zbiorczych współtowarzyszy procesowi włóknienia [4]. Podczas indukowanej, jednostronnej niedrożności moczowodu stwierdzono, że w tkance nerki dochodzi do ponownej ekspresji genu *Wnt4* [5]. Ponadto wykazano, że po uszkodzeniu nerek Wnt4 uczestniczy w procesie regeneracji tkanek, a po leczeniu angiotensyną II, poziom mRNA genu *WNT4* wzrasta w ludzkich komórkach nabłonka kanalików proksymalnych nerki (komórki HK-2) i podocytach [6]. Aktywność białka WNT4 może być zablokowana po związaniu z białkiem Klotho, co wykazano w badaniach *in vitro* prowadzonych na komórkach nabłonka kanalików proksymalnych [7].

WNT4 ma szczególne znaczenie w procesie determinacji płci, różnicowania gonad oraz rozwoju żeńskiego układu rozrodczego, co potwierdzono w badaniach na myszach, ale również, w sposób pośredni, u ludzi [8] [9], [10]. Stwierdzono, iż brak ekspresji genu kodującego białko WNT4 powoduje wczesną umieralność płodu, głównie z powodu agenezji nerek [8] [9] [10]. Badania na zarodkach myszy pozbawionych lub ze zmutowanym genem *Wnt4* wykazały odwrócenie płci, deformacje narządów rozrodczych (zarówno wewnętrznych jak i zewnętrznych), a także ich nieprawidłowe funkcjonowanie polegające na syntezie hormonów niewłaściwych dla danego narządu [8] [9] [10]. Stwierdzono również, że WNT4 ulega początkowo ekspresji w niezróżnicowanej gonadzie pierwotnej [1]. Następnie, ekspresja genu *Wnt4* jest zachowana na niezmienionym, wysokim poziomie w jajnikach, powodując wyhamowanie ekspresji genu *Sox9*. W przypadku rozwoju gonady męskiej, kiedy aktywowany jest odpowiedzialny za determinację płci gen *SRY*, dochodzi do zahamowania ekspresji genu *WNT4* poprzez podwyższoną ekspresję genu *Sox9* oraz ekspresję genu kodującego czynnik

wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*; *FGF9*; [1]). Dlatego też, mutacje w obrębie genu *Wnt4*, nie muszą być letalne, ale mogą powodować częściową utratę funkcji narządu (np. jajnika) i odwrócenie płci.

Białko WNT4 bierze udział w procesie gametogenezy podczas rozwoju zarodkowego [8], [11] oraz w dojrzewaniu oocytów w życiu osobniczym [10]. Gen *Wnt4* ulega ekspresji w komórkach zrębu kształtujących się rogów macicy. Po urodzeniu, do ekspresji genu *Wnt4* dochodzi w nabłonku powierzchniowym rogów macicy i komórkach zrębu budujących jajowód [12]. Utrzymująca się na niezmienionym poziomie ekspresja genu *WNT4* jest niezbędna dla właściwego funkcjonowania endometrium w trakcie trwania cyklu menstruacyjnego [13], [14] ale też rujowego, co wykazano u owiec [15] i świń (badania własne; [16]). W badaniach własnych stwierdziłam, że u świni synchronizacja rui z wykorzystaniem egzogennych gonadotropin zmienia poziom ekspresji genu *WNT4* w endometrium i zwiększa ekspresję genu *WNT4* w ciałkach żółtych w okresie okołoimplantacyjnym [17]. U myszy białko WNT4 odpowiada za proces zagnieżdżania zarodka [18], natomiast u ludzi bierze udział w tworzeniu doczesnej, a jego brak powoduje występowanie nawracających poronień [19]. W stanach patologicznych takich jak: mięśniaki macicy, nowotwór jajnika, a także nowotwór szyjki macicy, ekspresją genu *WNT4* jest zróżnicowana i zmieniona w porównaniu do tkanek niezmienionych patologicznie [19].

Największym problemem zdrowia publicznego w społeczeństwach państw wysokorozwiniętych i krajów szybko rozwijających się są powszechnie występujące choroby cywilizacyjne. Mając wspólne przyczyny i dzieląc wzajemne powikłania, generują samonapędzające się koło zachorowalności. Występowanie jednej z chorób warunkuje powstanie kolejnej [20]. Bardzo dobrym przykładem obrazującym ten stan jest występowanie chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego, a także otyłości czy cukrzycy, których powikłaniem może być przewlekła choroba nerek (PChN), klasyfikowana również jako przypadłość XXI w. [21]. PChN jest problemem zdrowia publicznego o wymiarze globalnym. Dotyczy około 220 milionów mężczyzn i 270 milionów kobiet na całym świecie, zwłaszcza w krajach o niskich i średnich dochodach [22]. PChN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o wysokiej zachorowalności i śmiertelności. U jej podstaw może się znajdować, między innymi, nasilony stres oksydacyjny, występowanie "nieswoistych" stanów zapalnych, insulinooporność, niedokrwistość i zaburzenia metabolizmu mineralnego. PChN jest zespołem wieloobjawowym, wyróżniającym się zmniejszonym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) i/lub białkomoczem. Histopatologicznie PChN

charakteryzuje się bliznowaceniem i zanikiem kłębuszków nerkowych, zapaleniem cewkowo-śródmiąższowym, atrofią cewek i włóknieniem śródmiąższowym [23].

Otyłość i cukrzyca to również czynniki zwiększające częstotliwość występowania nowotworu trzonu macicy, który na świecie, wśród wszystkich nowo wykrytych przypadków nowotworów u kobiet, zajmuje piętnaste miejsce. W 2020 roku przewidywano, że z ponad 417 000 kobiet, które zachorują na tę powszechną chorobę, około 97 000 umrze (WHO; Global Cancer Observatory; https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf). Oprócz otyłości i cukrzycy, do czynników ryzyka rozwoju raka endometrium (ang. *endometrial cancer*; EC) zaliczane jest wczesne pojawienie się pierwszego cyklu menstruacyjnego, bezdzietność, późne zapoczątkowanie menopauzy, wiek powyżej 55 lat oraz stosowanie tamoksifenu [24], [25].

Zgodnie z najnowszym systemem klasyfikacji stworzonym w ramach projektu *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) można wyróżnić cztery podtypy molekularne EC. Pierwszy podtyp to nowotwory z mutacją w obrębie genu *POLE*. Drugą grupę stanowią nowotwory z deficytem naprawy niesparowanych zasad o dużej niestabilności sekwencji mikrosatelitarnych. W podtypie trzecim i czwartym sklasyfikowane są nowotwory o niskiej i wysokiej liczbie kopii genu *p53*. Tradycyjny podział EC opiera się o cechy histologiczne i zależność od estrogenów. Endometrioidalny EC (EEC) jest gruczolakorakiem zależnym od estrogenu (typ I; [26]). EEC stanowi 80-90% wszystkich przypadków EC. Występuje głównie u kobiet przed menopauzą i w wieku 50-65 lat [27]. Analiza molekularna wykazała, że mutacje związane z EEC są zlokalizowane w genach *PTEN*, *KRAS*, *CTNNB1* i genach naprawy DNA[28]. Rak surowiczy, jasnokomórkowy, rak przejściowy oraz mięsakorak reprezentują niezależną od estrogenów grupę nowotworów innych niż EEC (typ II, non-EEC) [27]. Nowotwory tego typu wykrywane są w endometrium zanikowym, głęboko ingerują w miometrium, a dotyczą kobiet średnio o 10 lat starszych niż kobiety, u których zdiagnozowano EEC ([29]; [30]). Nowotwory typu II charakteryzują się występowaniem mutacji w genie *TP53*, a także zmianami w genach *ERBB2* i *CDKN2A* [28].

Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, iż choroby cywilizacyjne są przyczyną ponad 80% wszystkich zgonów [20]. Poprawę sytuacji może zapewnić określenie genetycznych uwarunkowań chorób, a także poznanie mechanizmów stojących u podstaw ich powstawania i rozwoju. W przypadku PCHN i EC mechanizmy molekularne są słabo poznane, dlatego, niezmiernie ważnego znaczenia nabierają badania zmierzające do ich wyjaśnienia. Umożliwi to określenie predyspozycji jednostek do zachorowania, ustanowienia ścieżek szybkiej diagnostyki i opracowania metod skutecznego leczenia, w tym terapii celowanych.

Zasadniczym **celem** prezentowanego przeze mnie cyklu artykułów **było wytypowanie czynnika molekularnego, scharakteryzowanie ekspresji i określenie jego udziału w etiopatogenezie wybranych chorób układu moczowo-płciowego,** w rozwoju których znaczącą rolę odgrywają choroby cywilizacyjne, takie jak cukrzyca i otyłość. **Niniejszy cel zrealizowałam poprzez:**

1. Wykonanie charakterystyki profilu transkryptomicznego błony śluzowej macicy w cyklu oraz podczas zagnieżdżania zarodka i określenie udziału morfogenów w zmianach jej struktury (Publikacja 1).
2. Wskazanie udziału rodziny genów i białek WNT w fizjologicznych i patologicznych zmianach endometrium (Publikacja 2).
3. Scharakteryzowanie ekspresji genu *WNT4* i określenie obecności białka WNT4 w nerkach i surowicy pacjentów chorych na pierwotne i wtórne choroby nerek. Ocenę korelacji parametrów biochemicznych z ekspresją genu *WNT4* oraz poziomem białka WNT4 w grupach badanych (Publikacja 3 i 4).
4. Określenie zależności pomiędzy koncentracją białka WNT4 w surowicy a cechami kliniczno-patologicznymi wybranych chorób nerek (Publikacja 4).
5. Scharakteryzowanie ekspresji genu i białka WNT4 w nowotworach błony śluzowej macicy z uwzględnieniem cech histopatologicznych i klinicznych guza i odniesienie jej do ekspresji receptorów estrogenowych alfa. Określenie korelacji parametrów biochemicznych krwi z ekspresją genu *WNT4* (Publikacja 5).
6. Określenie profilu ekspresji genu *WNT4* w dużej populacji chorych, stosując metody bioinformatyczne, wykorzystując dane scharakteryzowanych molekularnie pacjentek, których profil ekspresji genów został opisany w ramach projektu *The Cancer Genome Atlas* (*TCGA*; Publikacja 5).

**Publikacja nr 1:* Global gene expression profiling of porcine endometria on Days 12 and 16 of the estrous cycle and pregnancy. Theriogenology. 2014; 1;82(6):897-909. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.07.009.

Cel: Charakterystyka profilu transkryptomicznego błony śluzowej macicy w cyklu oraz podczas zagnieżdżania zarodka i określenie udziału morfogenów w zmianach jej struktury.

W badaniach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, które przedstawiłam w publikacji nr 1, skorzystałam z doświadczalnego modelu zwierzęcego, jakim jest świnia, powszechnie wykorzystywana w badaniach chorób człowieka takich jak infekcje, zaburzenia

metaboliczne, choroby kardiologiczne, choroby neurodegeneracyjne i nowotworowe. Korzyścią z zastosowania tego modelu w przeprowadzonych doświadczeniach była możliwość badania zmian molekularnych w błonie śluzowej macicy pod wpływem czynników hormonalnych. Ponad to, prawie 94% zbieżności genomu świni z genomem człowieka ułatwia prowadzenie badań nad wpływem i regulacją ekspresji genów [31].

Interakcje pomiędzy zarodkiem a macicą, to wzajemny dialog czynników biochemicznych. Rosnące stężenie estrogenów uwalnianych przez zarodek, skorelowane ze zmianą liczby receptorów estrogenowych w nabłonku powierzchniowym i gruczołowym macicy świni, świadczy o prawidłowym zsynchronizowaniu środowiska macicy i rozwoju zarodka. Pod wpływem estrogenów uwalnianych przez zarodek świni dochodzi do zmian ekspresji genów kodujących czynniki transkrypcyjne, czynniki wzrostu, receptory, czy też geny kodujące białka zaangażowane w tolerancję immunologiczną. Takie środowisko to doskonały model nie tylko do badania zależności zarodek – środowisko organizmu matki, ale również układ pozwalający na **badanie wpływu estrogenów i potencjalnych sygnałów pochodzenia trofektodermalnego na błonę śluzową macicy**.

Poznanie biologicznego mechanizmu zagnieżdżania się zarodka w błonie śluzowej macicy w okresie implantacji jest szeroko badane. Jest to interesujący proces, gdyż nabycie zdolności komórek trofoblastu do przylegania i inwazji jest strategią rozwojową, której następstwem jest wykształcenie łożyska i utrzymanie ciąży. Istnieje wiele podobieństw, ale również różnic pomiędzy procesem zagnieżdżania się zarodka a wzrostem i inwazją komórek nowotworu. Zagnieżdżanie zarodka wymaga współdziałania pomiędzy rozwijającym się zarodkiem a błoną śluzową macicy i proces ten jest ściśle kontrolowany. Natomiast progresja i przerzutowanie nowotworu są zazwyczaj niekontrolowane i dochodzi do nich bez pomocy, ale i ograniczeń ze strony tkanki gospodarza, w której rozwija się guz. Jednak co ciekawe, biologiczne mechanizmy inwazji, które są obserwowane podczas embriogenezy i tworzenia łożyska, są też inicjowane w wielu typach nowotworów [32]. Geny, które u zdrowych dorosłych osób są w dużej mierze uśpione, są ponownie aktywowane podczas onkogenezy. Biorąc pod uwagę, że procesy, które mają miejsce podczas zagnieżdżania zarodka, przypominają pod względem chemicznym i molekularnym zmiany towarzyszące rozwijającemu się nowotworowi, przygotowując niniejszy artykuł, analizowałam również, **jak wydzielane przez zarodek molekuły wpływają na otoczenie**. Stosując podejście *in silico*, starałam się określić czy **udział cząsteczek, które wraz z pochodzącymi z zarodków estrogenami** i progesteronem z ciałek żółtych **mogą wywołać zmiany molekularne w endometrium**

umożliwiające zagnieżdżanie się zarodka. Zwróciłam jednocześnie uwagę na **procesy i molekuły zmieniające strukturę błony śluzowej macicy**.

Porównanie ekspresji genów pomiędzy 12 dniem cyklu i 12 dniem ciąży, a także 16 dniem cyklu i 16 dniem ciąży wykonałam wykorzystując metodę mikromacierzy.

Spośród sond oligonukleotydowych, które reprezentowały komplementarne DNA 13 297 genów, analiza statystyczna wykazała 110 genów o zmienionej ekspresji w 12 dniu ciąży w stosunku do 12 dnia cyklu (35 genów, których ekspresja zmalała i 75 genów, których ekspresja wzrosła) i 179 genów o zmienionej ekspresji w 16 dniu ciąży w stosunku do 16 dnia cyklu (70 genów, których ekspresja zmalała i 109 genów, których ekspresja wzrosła). Analiza *in silico* znaczenia genów wykazała, iż geny, które ulegają zmianie ekspresji w 12 dniu, to geny zaangażowane w śmierć i przeżycie komórek (27 genów; P = 4,42E-05 do P = 3,81E-02), biochemiczne procesy syntezy białek (12 genów; P = 4,85E-05 do P = 3,81E-02) lub metabolizm tłuszczów (9 genów; P = 4,36E-04 do P = 3,81E-02). Geny, które uległy zmianie ekspresji w 16 dniu, to m.in. geny związane z ruchem komórek (28 genów; P = 9,92E-05 do P = 2,86E-02), rozwojem tkanek (25 genów; P = 1,54E-04 do P = 2,86E-02), przekazywaniem sygnału komórkowego oraz oddziaływaniem między komórkami (13 genów; P = 3,07E-04 do P = 2,86E-02). Najbardziej znaczące spośród procesów, w które zaangażowane były geny ulegające zmianie ekspresji, były te, które miały miejsce podczas newralgicznych zmian zachodzących w 12 dniu, związane z przebudową i funkcjonowaniem tkanki łącznej, rozwojem zarodkowym, rozwojem tkanek i narządów. W 16 dniu ciąży zmiana ekspresji dotyczyła genów zaangażowanych w takie procesy jak: rozwój tkanek, zmiana morfologii tkanek i narządów oraz rozwój i funkcjonowanie żeńskiego układu rozrodczego.

Podsumowanie

Analiza powiązań molekularnych którą wykonałam za pomocą oprogramowania *Ingenuity Pathway Analysis* (IPA) pozwoliła na zidentyfikowanie 7 szczególnie istotnych, powiązanych ze sobą szlaków oddziaływań w 12 dniu i 13 szczególnie istotnych powiązanych ze sobą szlaków oddziaływań w 16 dniu, co było znaczącym osiągnięciem naukowym tej pracy. Uzyskane wyniki wskazały na zmiany ekspresji genów w endometrium w momencie rozpoznania ciąży u matki i podczas implantacji zarodka, analogicznych w dużym stopniu do procesu nowotworzenia. Spośród wszystkich genów o zmienionej ekspresji dużą grupę stanowiły geny związane z embriogenezą, budową tkanek, procesami różnicowania tkanek oraz regulacją ich funkcji. **Zastosowany do badań model pozwolił mi na wytypowanie**

morfogenów jako klasy molekuł szczególnie istotnych dla badań nad molekularnymi podstawami powstawania nowotworów błony śluzowej macicy.

**Publikacja nr 2*: Participation of WNT and ß-catenin in physiological and pathological endometrial changes: association with angiogenesis BioMed Research International 2015; 2015:854056. doi: 10.1155/2015/854056.

Cel: Wykazanie udziału morfogenów z rodziny genów WNT w fizjologicznych i patologicznych zmianach endometrium.

W niniejszym opracowaniu przedstawiłam **stan wiedzy na temat udziału białek WNT i β-kateniny w fizjologicznych funkcjach endometrium, a także informacje dotyczące ich zaangażowania w procesy nowotworzenia**. Zmiany w błonie śluzowej macicy, zarówno fizjologiczne jak i patologiczne, wymagają ponownej aktywacji genów, których ekspresja jest wyciszona u osobnika dorosłego. Ekspresji bądź represji ekspresji ulegają cząsteczki adhezyjne, enzymy trawiące macierz, rozpoczyna się również proces, związany z tworzeniem naczyń, czyli angiogenezą. Angiogeneza, jest zjawiskiem fizjologicznym podczas procesu gojenia się ran i przebudowy tkanek oraz w czasie owulacji i menstruacji u kobiet, dlatego w niniejszej pracy **uwzględniłam również wpływ białek WNT na tworzenie naczyń krwionośnych**.

Podsumowanie:

Mechanizm przekazywania sygnału w komórkach błony śluzowej macicy, przy udziale białek WNT, β-kateniny oraz inhibitorów i stymulatorów szlaku WNT/ β-katenina, nie jest do końca poznany. **Niniejsza praca pokazała, iż potwierdzenie ich lokalnego i systemowego udziału w procesach fizjologicznych, patologicznych oraz angiogenezy endometrialnej, pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów molekularnych, których dysfunkcja może prowadzić m.in. do procesów nowotworzenia. W dalszej perspektywie, badania nad tymi mechanizmami mogą przyczynić się do ustalenia nowych podejść diagnostycznych i terapeutycznych w stanach związanych z patologią układu rozrodczego kobiety.**

Wyniki Publikacji nr 1 oraz analiza danych literaturowych Publikacji nr 2 pozwoliła mi na wytypowanie genu i białka WNT4 jako czynnika molekularnego, którego zmiana ekspresji wydawała się szczególnie istotna dla etiopatogenezy oraz molekularnego mechanizmu rozwoju wybranych chorób nerek i nowotworów błony śluzowej macicy.

**Publikacja nr 3*: WNT4 Expression in Primary and Secondary Kidney Diseases: Dependence on Staging. Kidney & Blood Pressure Research 2019;44(2):200-210. doi: 10.1159/000498989.

Cel: Scharakteryzowanie ekspresji genu *WNT4* w nerkach pacjentów chorych na pierwotne i wtórne choroby nerek oraz ocena korelacji parametrów biochemicznych z ekspresją genu *WNT4*.

Kolejnym etapem opisywanego osiągnięcia naukowego była **ocena ekspresji genu *WNT4* w biopsjach nerek pochodzących od 98 pacjentów, u których stwierdzono szerokie spektrum kłębuszkowych chorób nerek, a także różny stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek** (PCHN). **Korzystając z danych klinicznych oceniłam również zależność pomiędzy ekspresją genu *WNT4* w różnych jednostkach chorobowych i stadiach zaawansowania choroby nerek, a parametrami biochemicznymi krwi i moczu.**

Z próbek pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nerek i pacjentów będących na różnych etapach zaawansowania PCHN, wyizolowałam całkowite RNA. Po wykonaniu reakcji odwrotnej transkrypcji przeprowadziłam łańcuchową reakcję polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real-time polymerase chain reaction; real time PCR*) pozwalającą na oszacowanie względnej ilości genu *WNT4* w badanych próbkach. Standardowy profil badań biochemicznych próbek krwi i moczu posłużył mi do oceny korelacji parametrów biochemicznych z ekspresją genu *WNT4* w badanych grupach.

Do analizy włączyłam chorych, u których rozwinęło się ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS; n = 13), nefropatia typu IgA (IgAN; n = 10), nefropatia IgAN z morfologiczną prezentacją ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych (IgAN/FSGS; n = 8), nefropatia błoniasta (MN; n = 12) oraz toczniowe zapalenie nerek (LN; n = 6).

Stwierdziłam, że poziom mRNA genu *WNT4* był wyższy w próbkach biopsji nerek uzyskanych od pacjentów z MN w porównaniu z tymi, u których rozpoznano LN lub IgAN ($p < 0,05$). U pacjentów z FSGS zaobserwowałam korelację pomiędzy ekspresją genu *WNT4*, a poziomem albuminy ($r = – 0,75$, $p < 0,05$) i cholesterolu w surowicy ($r = –0,67$, $p < 0,05$), natomiast poziom *WNT4* mRNA korelował z poziomem sodu w osoczu u pacjentów z rozpoznaniem LN ($r = 0,94$, $p < 0,05$). Stosując klasyfikację KDIGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), pacjentów podzieliłam na grupy biorąc pod uwagę stopień zaawansowania PCHN. Spośród 98 pacjentów, 20 pacjentów sklasyfikowałam jako stadium PCHN 1, 23 pacjentów jako stadium PCHN 2, 13 pacjentów jako stadium PCHN 3a, 11

pacjentów jako stadium PCHN 3b, 13 pacjentów jako stadium PCHN 4 i 18 pacjentów jako stadium PCHN 5. Stwierdziłam, że ekspresja genu *WNT4* była niższa u pacjentów z PCHN w stadium 2 w porównaniu z PCHN 3a ($p < 0,01$). Wykazałam również dodatnią statystycznie istotną korelację poziomu mRNA genu *WNT4* ze wskaźnikami funkcji nerek i gospodarki lipidowej, takimi jak stężenie cholesterolu HDL ($r = 0,63$, $p < 0,05$) u pacjentów w stadium 3b PCHN, TG ($r = 0,63$, $p < 0,05$) u pacjentów w stadium 4 PCHN oraz sodu w surowicy ($r = 0,59$, $p < 0,01$) u pacjentów w stadium 2 PCHN. Z kolei statystycznie istotne ujemne korelacje stwierdziłam pomiędzy ekspresją genu *WNT4*, a stężeniem cholesterolu LDL ($r = -0,66$, $p < 0,05$) w surowicy krwi u pacjentów z PCHN w stadium 3a, mocznikiem w surowicy ($r = -0,61$, $p < 0,05$) pacjentów w stadium 3 PCHN (zarówno w 3a, jak i 3b), kreatyniną w surowicy u osób z PCHN w stadium 3b oraz sodu ($r = 0,59$, $p < 0,01$) i potasu ($r = -0,62$, $p < 0,05$) u pacjentów z PCHN odpowiednio w stadium 2 i 3b.

Podsumowanie:

Badania dotyczące poziomu ekspresji genu *WNT4* wykonywano dotychczas na modelach zwierzęcych, ograniczając się do analizy i obrazowania skutków zmian ekspresji badanego genu jedynie w jednym typie schorzenia. **Przedstawione przeze mnie badanie jest pierwszym przeprowadzonym na stosunkowo dużej grupie pacjentów**, które **wykazało ekspresję genu *WNT4* w odniesieniu do patologicznych i klinicznych cech kłębuszkowych chorób nerek, a także różnych stadiów zaawansowania PCHN**. Tak szerokie ujęcie tematu pozwoliło mi stwierdzić, że ekspresja genu *WNT4* jest wyższa w biopsjach pacjentów z MN w porównaniu do pacjentów z LN i IgAN/FSGS. Warto zauważyć, że wszystkie te glomerulopatie są chorobami o podłożu immunologicznym, charakteryzują się zniszczeniem ciałek nerkowych i włóknieniem nerek. Dlatego **zmieniona ekspresja genu *WNT4* u pacjentów z różnymi typami przewlekłych chorób kłębuszków nerkowych oraz u pacjentów w różnych stadiach PCHN może mieć znaczenie dla dezorganizacji struktur nerki oraz rozwoju i progresji choroby**. Ponadto, **korelacje ze stężeniem LDL, HDL i TG w surowicy wskazują na związek ekspresji genu *WNT4* z zaburzeniami homeostazy lipidów, które przyczyniają się do patofizjologicznych zmian w funkcjonowaniu nerek u pacjentów z PCHN**. Powyższe wnioski, dały mi podstawę do dalszych badań, które stały się tematem Publikacji nr 4 niniejszego osiągnięcia badawczego.

**Publikacja nr 4:* WNT4 protein as an indicator of chronic glomerulonephritis but not a marker of inflammatory cell infiltration and fibrosis: A preliminary study. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2022;31(3):249-259. doi: 10.17219/acem/143543.

Cel: Ocenienie koncentracji białka WNT4 w surowicy krwi pacjentów chorych na pierwotne i wtórne choroby nerek oraz korelacji pomiędzy koncentracją białka WNT4, a parametrami biochemicznymi krwi. Określenie znaczenia białka WNT4 w zmianach zapalnych i strukturalnych miąższu nerki.

Zakładając udział białka WNT4 w procesie włóknienia nerek i progresji przewlekłej choroby nerek (PCHN), za cel pracy przyjęłam ocenę, czy poziom koncentracji białka WNT4 w surowicy może zależeć od stopnia zaawansowania PCHN, rodzaju nefropatii, występowania białkomoczu nienerczycowego (ang. *non-nephrotic proteinuria; NNP*) lub nerczycowego (ang. *nephrotic proteinuria; NP*), nacieku komórek zapalnych na miąższ nerki (ang. *inflammatory cell infiltration in kidney parenchyma*; IIKP), obecności obszaru włóknienia śródmiąższowego w biopsji oraz stężenia kreatyniny w surowicy. Chciałam również sprawdzić czy oznaczenie koncentracji białka WNT4 w surowicy mogłoby zostać wykorzystane jako marker włóknienia i naciekania miąższu nerki przez komórki zapalne.

Do oceny poziom białka WNT4 w surowicy pacjentów z PCHN i osób zdrowych zastosowałam metodę immunoenzymatyczną (ELISA). Profile biochemiczne krwi pacjentów oraz biopsje nerek oceniłam powszechnie stosowanymi metodami laboratoryjnymi. Stwierdziłam, że poziom białka WNT4 w surowicy był wyższy u pacjentów (i) z PCHN niezależnie od etiologii choroby, ale tylko we wczesnym jej stadium, porównując do kontroli ($p< 0,01$); (ii) z toczniowym zapaleniem nerek (LN; $p< 0,05$) i nefropatią immunoglobulinową A (IgA; $p< 0,05$); (iii) bez lub z niewielkim obszarem IIKP ($p< 0,05$); oraz (iv) z niewielkim obszarem pokrytym włóknieniem ($p<0,01$). Nie zaobserwowałam statystycznie istotnych różnic w zawartości białka WNT4 we krwi pacjentów, u których białkomocz był pochodzenia nienerczycowego (NNP) i nerczycowego (NP). Nie potwierdziłam przydatności pomiaru koncentracji WNT4 w surowicy jako markera IIKP i włóknienia. Wykazałam ujemne korelacje z cholesterolem całkowitym ($p<0,01$) i lipoproteinami o małej gęstości (LDL; $p< 0,05$) u pacjentów z PCHN i pacjentów, u których obserwowano IIKP. Nie stwierdziłam natomiast korelacji między koncentracją WNT4 w surowicy a stężeniem kreatyniny. U pacjentów, u których stężenie WNT4 w surowicy przekraczało wartość mediany, stężenie kreatyniny w surowicy było wyższe ($p<0,05$).

Podsumowanie:

Dotychczas koncentrację białka WNT4 zmierzono jedynie w moczu [33]. W krwi ludzkiej zbadano jedynie koncentrację białka WNT1 u osób, ze zwiększonym ryzykiem zawału serca [34]. Badanie przedstawione w Publikacji nr 4, jest drugą próbą wykorzystania pomiaru

koncentracji białka z rodziny WNT we krwi jako markera chorób człowieka. Nowatorskie w mojej pracy było to, **iż po raz pierwszy zbadano koncentrację białka WNT4 we krwi pacjentów z przewlekła chorobą nerek**.

Obserwowany w przeprowadzonych przeze mnie badaniach wzrost koncentracji białka WNT4 w surowicy we wczesnych stadiach PCHN oraz u pacjentów z rozpoznaną nefropatią o podłożu immunologicznym (IgAN lub LN) wskazuje, że **WNT4 może pełnić rolę mediatora stanu zapalnego, prowadząc do rozwoju określonych zmian kłębuszkowych i cewkowych**. Ponowne wykazanie zależności pomiędzy czynnikiem WNT4 znajdującym się we krwi a parametrami biochemicznymi próbek krwi w tym w szczególności parametrów lipidowych, potwierdza, iż **zmiana koncentracji białka WNT4 w krwi ma związek z zaburzeniami metabolizmu lipidów. Podwyższona koncentracja białka WNT4 w surowicy pacjentów z PCHN, może być traktowana jako wskaźnik przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek, ale nie jako marker diagnostyczny wystąpienia nacieku komórek zapalnych na miąższ nerki i procesu włóknienia.**

**Publikacja nr 5*: *WNT4* Gene and Protein Expression in Endometrial Cancer and Its Significance. *Cancers*. 2023; 15(19):4780. doi: 10.3390/cancers15194780.

Cel: Scharakteryzowanie poziomu ekspresji genu i białka WNT4 w zmianach nowotworowych błony śluzowej macicy oraz odniesienie jej do ekspresji receptorów estrogenowych alfa. Określenie znaczenia ekspresji genu *WNT4* przy pomocy metod bioinformatycznych, wykorzystując dane pacjentek scharakteryzowanych molekularnie, których profil ekspresji genów został opisany w bazie danych *The Cancer Genome Atlas (TCGA)*.

Nieprawidłowa ekspresja genu kodującego morfogen - WNT4 oraz przedłużona ekspozycja na estrogeny wpływa na homeostazę i funkcjonowanie macicy, powodując jedną z najbardziej skomplikowanych patologii ginekologicznych, jaką jest rak endometrium (EC). A zatem, celem pracy była ocena ekspresji genu i białka WNT4 oraz odniesienie jej do obecności receptorów estrogenowych alfa (ang. *estrogen receptor alfa*; ERα) w tkankach błony śluzowej macicy zmienionej i niezmienionej nowotworowo, z uwzględnieniem podatności na działanie estrogenów, cech histopatologicznych guza i klasyfikacji chirurgiczno – patologicznej.

Ocenę ilości mRNA genu *WNT4* w niezmienionym (kontrolnym) endometrium i fragmentach tkanki zmienionej nowotworowo wykonałam z zastosowaniem techniki łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real-time polymerase chain*

reaction; real time PCR). Immunoreaktywność (Ir) białka WNT4 i receptorów ERα oceniłam metodą immunohistochemiczną (IHC). Ustaliłam korelacje pomiędzy cechami kliniczno-patologicznymi, a poziomem ekspresji genu i białka WNT4 oraz korelacje pomiędzy ilością mRNA genu i białka WNT4, a parametrami morfologicznymi krwi. Ekspresja genu *WNT4*, Ir WNT4 i Ir ERα były brane pod uwagę, w celu określenia całkowitego przeżycia. Dodatkowo wykorzystując platformę bioinformatyczną *cBioPortal for Cancer Genomic* (*https://www.cbioportal.org/*) określiłam znaczenia ekspresji genu *WNT4* wykorzystując dane pacjentek chorych na EC, scharakteryzowanych molekularnie, których profil ekspresji genów został opisany w bazie danych *The Cancer Genome Atlas (TCGA).*

Ekspresja genu *WNT4* była wysoce istotnie obniżona w EC ($p<0,0001$). Obniżenie ekspresji genu wykazałam głównie w guzach estrogenozależnych (EEC). Ekspresja genu WNT4 była również obniżona w EC skategoryzowanym w zależności od statusu guza pierwotnego (C *vs.* T1, $p<0,001$; C *vs.* T2, $p<0,05$; C *vs.* T3, $p<0,05$), stopnia zróżnicowania histopatologicznego (C *vs.* G1+G2, $p<0,001$; C *vs.* G3, $p<0,001$), obecności guza w obszarze ($p<0,001$) lub poza macicą ($p<0,05$), zajęcia obszaru miometrium (C *vs.* <1/2, $p<0,001$; C *vs.* >1/2, $p<0,001$) oraz braku lub obecności nacieku nowotworowego na szyjkę macicy (C *vs.* 0, $p<0,05$; C *vs.* 1, $p<0,05$). W przedstawionych wynikach wskazałam również na ujemną korelację pomiędzy immunoreaktywnością białka WNT4, a czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji ($p<0,05$; APTT). Nie zaobserwowałam istotnych statystycznie różnic pomiędzy immunoreaktywnością białka WNT4 a immunoreaktywnością receptorów estrogenowych w endometrium kontrolnym i EC. Ponad to, nie zaobserwowałam różnic w immunoreaktywności białka WNT4 w zależności od estrogenozależności ani cech kliniczno-patologicznych. Wykonana przeze mnie ocena korelacji ekspresji genu *WNT4* i WNT 4 - Ir z przeżyciem chorych na EC nie wykazała wpływu białka WNT4 na przeżycie. Przypuszczalnie jednak, jednoczesna niska ekspresja białka WNT4 i ERα może być odpowiedzialna za wcześniejszy zgon.

Wśród pacjentek, których profil ekspresji genów został opisany w bazie danych *The Cancer Genome Atlas (TCGA)* ekspresja genu *WNT4* była zmieniona w 13 (3%) , natomiast ekspresja genu *ESR1* była zmieniona w 60 (14%) z 440 zdiagnozowanych i scharakteryzowanych molekularnie profili. Interesujący wydaje się być fakt, że z 13 profili pacjentek ze zmienioną ekspresją genu *WNT4*, 12 nie wykazało zmian w ekspresji genu *ESR1*. I odwrotnie, z 60 profili ze zmienioną ekspresją genu *ESR1*, tylko 1 posiadał zmienioną ekspresję genu *WNT4*. Zmiany ekspresji genów *WNT4* i *ESR1* wzajemnie się wykluczały.

Zmiana w ekspresji genu *WNT4* występowała częściej w rakach surowiczych (6 z 94 przypadków (6,38%)) niż w EEC (7 z 329 (2,13%)).

Porównując profil molekularny pacjentek ze zmienioną ekspresją genu *WNT4* z profilem molekularnym pacjentek z niezmienioną ekspresją genu *WNT4*, nie zaobserwowałam statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do przeżycia tych pacjentek w stanie wolnym od choroby (wartość p w teście log-rank 0,315), a także analizując całkowity czas przeżycia (wartość p testu log-rank 0,949).

Podsumowanie

W związku z ciągłym wzrostem zachorowalności na EC istnieje duża potrzeba poznania molekularnych mechanizmów prowadzących do jego powstania. W badaniach przedstawionych w niniejszej publikacji, będącej częścią prezentowanego osiągnięcia, wykazałam, że gen *WNT4* ulega znaczącemu zmniejszeniu ekspresji w EC w porównaniu z kontrolą, co jest zgodne z doniesieniami Bui i współpracowników [14] i badaniem [35]. Ponadto, wyniki przedstawionego przez mnie badania są zgodne z wynikami uzyskanymi po zastosowaniu techniki mikromacierzy [36], a także technologii sekwencjonowania transkryptomu metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS; [37]. **Nowatorstwo tej pracy polega na porównaniu ekspresji genów *WNT4* pomiędzy tkankami kontrolnymi i zmienionymi nowotworowo**, nie tylko biorąc pod uwagę stopień zaawansowania nowotworu. **Jest to pierwsza kompleksowa analiza ekspresji genu *WNT4* w grupie EC, w której cechy związane z guzem są skategoryzowane w zależności od cech histopatologicznych guza i klasyfikacji chirurgiczno – patologicznej. Ponadto, jako pierwsza wykazałam, że obniżenie ilości mRNA genu *WNT4* dotyczy głównie guzów estrogenozależnych. Jest to pierwsze porównanie immunoreaktywność białek WNT4- i ERα w próbach kontrolnych i guza endometrium oraz porównanie ekspresji genu i białka WNT4 z parametrami kliniczno-patologicznymi i przeżyciem pacjentek.** W niniejszej pracy potwierdziłam, że **ekspresja genu *WNT4* jest obniżona w zmienionym nowotworowo endometrium. Przypuszczalnie zaobserwowane przeze mnie obniżenie ekspresji genu *WNT4* w zmienionym nowotworowo endometrium nie jest związane z ekspresją ERα jednak sugeruje potencjał genu *WNT4* jako markera funkcjonowania szlaku przekazywania sygnału komórkowego aktywowanego przez estrogeny w EEC. Ujemna korelacja** pomiędzy immunoreaktywnością białka WNT4, a czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji, **może wskazywać na udział białka WNT4 w procesie przekształcania fibrynogenu, aktywacji i agregacji płytek krwi.** Z kolei przekształcanie fibrynogenu,

aktywacja i agregacja płytek krwi jest związana ze zwiększonym potencjałem przerzutowym komórek nowotworowych i progresją guza [38].

PODSUMOWANIE:

W ramach badań przedstawionych w cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe scharakteryzowałam tkankę, wytypowałam wspólny dla układu moczowego i rozrodczego morfogen WNT4 i przeanalizowałam jego ekspresję na poziomie mRNA i białka, w schorzeniach nerek i nowotworze błony śluzowej macicy. Analizując korelacje poziomów ekspresji czynnika WNT4 z danymi kliniczno-patologicznymi pogłębiłam wiedzę na temat znaczenia WNT4 w etiopatogenezie wybranych chorób układu moczowo-płciowego, w rozwoju których znaczącą rolę odgrywają choroby cywilizacyjne, takie jak cukrzyca i otyłość. Posiadanie kompleksowej wiedzy na temat udziału morfogenu WNT4 w procesach fizjologicznych i patologicznych w dalszej perspektywie może przysłużyć się ustaleniu specyficznego dla pacjenta profilu ryzyka wystąpienia choroby, a także opracowania nowych spersonalizowanych terapii.

O istotnym znaczeniu dla rozwoju nauki wyników uzyskanych podczas realizacji zadań badawczych wchodzących w skład niniejszego osiągnięcia świadczą pozytywne recenzje przyjętych do publikacji manuskryptów oraz liczne cytowania przedstawionych prac. Przedstawione przez mnie osiągnięcie stanowi cenną, ugruntowaną podstawę do dalszych badań molekularnych, wykorzystujących modele *in vitro* i *in vivo*.

PIŚMIENNICTWO:

1. Sadler T.W. *Embriologia Langman*; Kujawa M, Malejczyk J, Eds.; 13th ed.; 2022;
2. Nusse, R.; Clevers, H. Wnt/β-Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell* **2017**, *169*, 985–999, doi:10.1016/J.CELL.2017.05.016.
3. Kispert, A.; Vainio, S.; McMahon, A.P. Wnt-4 Is a Mesenchymal Signal for Epithelial Transformation of Metanephric Mesenchyme in the Developing Kidney. *Development* **1998**, *125*, 4225–4234, doi:10.1242/DEV.125.21.4225.
4. Surendran, K.; McCaul, S.P.; Simon, T.C. A Role for Wnt-4 in Renal Fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* **2002**, *282*, doi:10.1152/AJPRENAL.0009.2001.
5. Surendran, K.; Schiavi, S.; Hruska, K.A. Wnt-Dependent β-Catenin Signaling Is Activated after Unilateral Ureteral Obstruction, and Recombinant Secreted Frizzled-Related Protein 4 Alters the Progression of Renal Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology* **2005**, *16*, 2373–2384, doi:10.1681/ASN.2004110949.

6. Chen, L.; Chen, D.Q.; Wang, M.; Liu, D.; Chen, H.; Dou, F.; Vaziri, N.D.; Zhao, Y.Y. Role of RAS/Wnt/β-Catenin Axis Activation in the Pathogenesis of Podocyte Injury and Tubulo-Interstitial Nephropathy. *Chem Biol Interact* **2017**, *273*, 56–72, doi:10.1016/J.CBI.2017.05.025.

7. Zhou, L.; Li, Y.; Zhou, D.; Tan, R.J.; Liu, Y. Loss of Klotho Contributes to Kidney Injury by Derepression of Wnt/β-Catenin Signaling. *J Am Soc Nephrol* **2013**, *24*, 771–785, doi:10.1681/ASN.2012080865.

8. Stark, K.; Vainio, S.; Vassileva, G.; McMahon, A.P. Epithelial Transformation of Metanephric Mesenchyme in the Developing Kidney Regulated by Wnt-4. *Nature* **1994**, *372*, 679–683, doi:10.1038/372679A0.

9. Mandel, H.; Shemer, R.; Borochowitz, Z.U.; Okopnik, M.; Knopf, C.; Indelman, M.; Drugan, A.; Tiosano, D.; Gershoni-Baruch, R.; Choder, M.; et al. SERKAL Syndrome: An Autosomal-Recessive Disorder Caused by a Loss-of-Function Mutation in WNT4. *Am J Hum Genet* **2008**, *82*, 39–47, doi:10.1016/J.AJHG.2007.08.005.

10. Vainio, S.; Heikkilä, M.; Kispert, A.; Chin, N.; McMahon, A.P. Female Development in Mammals Is Regulated by Wnt-4 Signalling. *Nature* **1999**, *397*, 405–409, doi:10.1038/17068.

11. Boyer, A.; Lapointe, É.; Zheng, X.; Cowan, R.G.; Li, H.; Quirk, S.M.; Demayo, F.J.; Richards, J.S.; Boerboom, D. WNT4 Is Required for Normal Ovarian Follicle Development and Female Fertility. *FASEB J* **2010**, *24*, 3010–3025, doi:10.1096/FJ.09-145789.

12. Hou, X.; Tan, Y.; Li, M.; Dey, S.K.; Das, S.K. Canonical Wnt Signaling Is Critical to Estrogen-Mediated Uterine Growth. *Mol Endocrinol* **2004**, *18*, 3035–3049, doi:10.1210/ME.2004-0259.

13. Tulac, S.; Nayak, N.R.; Kao, L.C.; Van Waes, M.; Huang, J.; Lobo, S.; Germeyer, A.; Lessey, B.A.; Taylor, R.N.; Suchanek, E.; et al. Identification, Characterization, and Regulation of the Canonical Wnt Signaling Pathway in Human Endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**, *88*, 3860–3866, doi:10.1210/JC.2003-030494.

14. Bui, T.D.; Zhang, L.; Rees, M.C.P.; Bicknell, R.; Harris, A.L. Expression and Hormone Regulation of Wnt2, 3, 4, 5a, 7a, 7b and 10b in Normal Human Endometrium and Endometrial Carcinoma. *Br J Cancer* **1997**, *75*, 1131–1136, doi:10.1038/BJC.1997.195.

15. Hayashi, K.; Burghardt, R.C.; Bazer, F.W.; Spencer, T.E. WNTs in the Ovine Uterus: Potential Regulation of Periimplantation Ovine Conceptus Development. **2007**, doi:10.1210/en.2007-0283.

16. Kiewisz, J.; Kaczmarek, M.M.; Andronowska, A.; Blitek, A.; Ziecik, A.J. Gene Expression of WNTs, β-Catenin and E-Cadherin during the Periimplantation Period of Pregnancy in Pigs - Involvement of Steroid Hormones. *Theriogenology* **2011**, *76*, 687–699, doi:10.1016/j.theriogenology.2011.03.022.

17. Kiewisz, J.; Kaczmarek, M.M.; Morawska, E.; Blitek, A.; Kapelanski, W.; Ziecik, A.J. Estrus Synchronization Affects WNT Signaling in the Porcine Reproductive Tract and

Embryos. *Theriogenology* **2011**, *76*, 1684–1694, doi:10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2011.06.034.

18. Mohamed, O.A.; Jonnaert, M.; Labelle-Dumais, C.; Kuroda, K.; Clarke, H.J.; Dufort, D. *Uterine Wnt-Catenin Signaling Is Required for Implantation*; 2005; Vol. 102;.

19. Pitzer, L.M.; Moroney, M.R.; Nokoff, N.J.; Sikora, M.J. Mini-Review WNT4 Balances Development vs Disease in Gynecologic Tissues and Women's Health. *Endocrinology* **2021**, *162*, 1–12, doi:10.1210/endocr/bqab093.

20. Kowalczuk Krystyna; Krajewska-Kułak Elżbieta; Cybulski Mateusz *WYBRANE CHOROBY CYWILIZACYJNE XXI WIEKU*; Białystok, 2017; Vol. III;

21. Król, E.; Rutkowski, B. Przewlekła Choroba Nerek - Klasyfikacja, Epidemiologia i Diagnostyka. *Renal Disease and Transplantation Forum* **2008**, *1*, 1–6.

22. Mills, K.T.; Xu, Y.; Zhang, W.; Bundy, J.D.; Chen, C.S.; Kelly, T.N.; Chen, J.; He, J. A Systematic Analysis of Worldwide Population-Based Data on the Global Burden of Chronic Kidney Disease in 2010. *Kidney Int* **2015**, *88*, 950–957, doi:10.1038/KI.2015.230.

23. Maarouf, O.H.; Aravamudhan, A.; Rangarajan, D.; Kusaba, T.; Zhang, V.; Welborn, J.; Gauvin, D.; Hou, X.; Kramann, R.; Humphreys, B.D. Paracrine Wnt1 Drives Interstitial Fibrosis without Inflammation by Tubulointerstitial Cross-Talk. *J Am Soc Nephrol* **2016**, *27*, 781–790, doi:10.1681/ASN.2014121188.

24. Kaaks, R.; Lukanova, A.; Kurzer, M.S. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2002**, *11*, 1531–1543.

25. Renehan, A.G.; Roberts, D.L.; Dive, C. Obesity and Cancer: Pathophysiological and Biological Mechanisms. *Arch Physiol Biochem* **2008**, *114*, 71–83, doi:10.1080/13813450801954303.

26. Masood, M.; Singh, N. Endometrial Carcinoma: Changes to Classification (WHO 2020).

27. Endometrial Cancer | Williams Gynecology, 3e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical Available online: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1758&sectionid=118172898 (accessed on 9 May 2023).

28. Samarnthai, N.; Hall, K.; Yeh, I.-T. Molecular Profiling of Endometrial Malignancies. *Obstet Gynecol Int* **2010**, *2010*, 16, doi:10.1155/2010/162363.

29. Onstad, M.A.; Pakish, J.B.; Lu, K.H. Chapter 32 : Tumors of the Uterine Corpus. **2015**, 1–39.

30. Endometrial Cancer | Williams Gynecology, 3e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical Available online: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1758&sectionid=118172898 (accessed on 8 May 2023).

31. Dzięgiel, N.; Szczurek, P.; Jura, J.; Pieszka, M. Świnia Jako Zwierzę Modelowe w Translacyjnych Badaniach Biomedycznych. *Postepy Hig Med Dosw* **2018**, *72*, 1032–1042, doi:10.5604/01.3001.0012.7815.

32. Murray, M.J.; Lessey, B.A. Embryo Implantation and Tumor Metastasis: Common Pathways of Invasion and Angiogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* **1999**, *17*, 275–290, doi:10.1055/S-2007-1016235.

33. Wang, Y.; Zhao, S.L.; Wei, S.Y.; Wang, Y.X.; Diao, T.T.; Li, J.S.; He, Y.X.; Yu, J.; Jiang, X.Y.; Cao, Y.; et al. Wnt4 Is a Novel Biomarker for the Early Detection of Kidney Tubular Injury after Ischemia/Reperfusion Injury. *Sci Rep* **2016**, *6*, doi:10.1038/SREP32610.

34. Goliasch, G.; Wiesbauer, F.; Kastl, S.P.; Katsaros, K.M.; Blessberger, H.; Maurer, G.; Schillinger, M.; Huber, K.; Wojta, J.; Speidl, W.S. Premature Myocardial Infarction Is Associated with Low Serum Levels of Wnt-1. *Atherosclerosis* **2012**, *222*, 251–256, doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2012.02.017.

35. Coopes, A.; Henry, C.E.; Llamosas, E.; Ford, C.E. An Update of Wnt Signalling in Endometrial Cancer and Its Potential as a Therapeutic Target. *Endocr Relat Cancer* **2018**, *25*, R647–R662, doi:10.1530/ERC-18-0112.

36. Zmarzły, N.; Hermyt, E.; Kruszniewska-Rajs, C.; Gola, J.; Witek, A.; Mazurek, U.; Ostenda, A.; Boroń, D. Expression Profile of EMT-Related Genes and MiRNAs Involved in Signal Transduction via the Wnt Pathway and Cadherins in Endometrial Cancer. *Curr Pharm Biotechnol* **2021**, *22*, 1663–1671, doi:10.2174/1389201021666201218125900.

37. Jin, Q.; Jiang, X.; Du, X.; Hu, W.; Bai, S.; Wang, X.; Xu, B.; Zhao, W. Integrated Transcriptome and Multiple Activated Pathways in Endometrial Cancer. *Front Genet* **2021**, *12*, 2081, doi:10.3389/fgene.2021.680331.

38. Lin, R.J.; Afshar-Kharghan, V.; Schafer, A.I. Paraneoplastic Thrombocytosis: The Secrets of Tumor Self-Promotion. *Blood* **2014**, *124*, 184–187, doi:10.1182/BLOOD-2014-03-562538.

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

5.1. Kierowanie projektami badawczymi:

A) Grant Narodowego Centrum Nauki

06/03/2013 - 05/10/2017 „Epigenetyczna regulacja ekspresji DDR1 i IKK beta w liniach komórkowych raka nerki rola mikro-RNA-199a-5p i mikro-RNA-199b-5p w patogenezie raka

jasnokomórkowego nerki" (Nr 2012/05/B/NZ4/01832) **Kierownik grantu: dr J. Kiewisz.**

Grant realizowany w Katedrze Histologii i Embriologii Człowieka Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

B) Zadania statutowe

2015-2020

1. „Określenie obecności białek WNT w surowicy krwi i tkance guza chorych na nowotwór trzonu macicy."

2. "Określenie obecności oraz strukturalnej lokalizacji białek należących do rodziny WNT w biopsjach pobranych od pacjentów chorych na pierwotne kłębuszkowe choroby nerek oraz w modelach zwierzęcych nefropatii."

Kierownik projektu

Miejsce realizacji: Katedra Histologii i Embriologii Człowieka, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie.

5.2. ***Udział w realizacji grantów we współpracy z naukowcami z innych ośrodków***

A) Granty Europejskiego Programu Współpracy w Dziedzinie Badań Naukowo-Technicznych COST FA0702 „Maternal interaction with gametes and embryos"

2010-2012

"Markery receptywności macicy w okresie okołoimplantacyjnym u świni." Grant realizowany w ramach COST GEMINI FA0702; Kierownik grantu: dr A. Wacławik - realizowany w IRZiBŻ PAN w Olsztynie; **Wykonawca**

2009-2012

„Udział cytokin i morfogenów w regulacji współdziałania zarodek-matka w okresie okołoimplantacyjnym u świni" Kierownik grantu: dr hab. A. Blitek - realizowany w IRZiBŻ PAN w Olsztynie; **Wykonawca**

B) Granty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

2010-2013

„Identyfikacja mikroRNA uczestniczących w dialogu zarodek-matka podczas wczesnej ciąży u świni" (Nr NN31513839)- Kierownik grantu: Doc. dr hab. M. Kaczmarek, realizowany w IRZiBŻ PAN w Olsztynie; **Wykonawca**

2008-2011	„Rola genów Wnt, β-kateniny i E-kadheryny w błonie śluzowej macicy w okresie okołoimplantacyjnym u świni (Nr 0471/B/P01/2008/34) - Kierownik grantu: Prof. dr hab. A. Zięcik, realizowany w IRZiBŻ PAN w Olsztynie; **Wykonawca**
2007-2010	„Uniwersalny model do badań relacji pomiędzy zarodkiem a endometrium w warunkach in vitro" (Nr 1360/B/P01/2007/33)- Kierownik grantu: Dr G. Bodek, realizowany w IRZiBŻ PAN w Olsztynie; **Wykonawca**
2006-2009	„Udział plazmy nasienia w regulacji syntezy prostaglandyn w jajowodzie i macicy świni"-(Nr 2P06D 002 30) - realizowany w IRZiBŻ PAN w Olsztynie; Kierownik grantu: Doc. dr hab. M. Kaczmarek, realizowany w IRZiBŻ PAN w Olsztynie; **Wykonawca**

5.3. Realizacja zadań badawczych udokumentowana w postaci publikacji, w ramach współpracy z innymi instytucjami naukowymi *(nie dotyczy zadań badawczych realizowanych w ramach badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego)*

A) **Tematyka badań**: Znaczenie i funkcja glikoprotein związanych z ciążą (ang. *Pregnancy Associated Glycoprotein*; PAG).

Ośrodek współpracujący:

Uniwersytet Warmińsko Mazurski w Olsztynie; Wydział Biologii i Biotechnologii; Katedra Fizjologii Zwierząt, Olsztyn, Polska

University of Liege, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Reproductive Physiology, Liege, Belgium

Publikacje:

1. Szafrańska B., Panasiewicz G., Majewska M., Romanowska A., **Dajnowiec J.**, 2007. Pregnancy - associated glycoprotein family (PAG) - as chorionic signaling ligands for gonadotropin receptors of cyclic animals. *Anim. Reprod. Sci.* 99 269-284
2. Panasiewicz G., Majewska M., Romanowska A., **Dajnowiec J.**, Szafranska B., 2007. Radiocompetition of secretory pregnancy-associated glycoproteins as chorionic ligands with luteal and uterine gonadotrophin receptors of pregnant pigs. *Anim. Reprod. Sci.* 99 285-298
3. **Kiewisz J.**, de Sousa N.M., Beckers J.F., Vervaecke H., Szafranska B., 2008. Isolation of pregnancy-associated glycoproteins from placenta-of the American bison (*Bison bison*) at first half of pregnancy. *Gen Comp Endocrinol.* 1;155(1):164-75
4. **Kiewisz J.,** Melo De Sousa N., Beckers J.F., Panasiewicz G., Giżejewski Z., Szafrańska B., 2009. Identification of novel pregnancy-associated glycoproteins purified from various placentas of the European bison (*Bison bonasus* L.). *Anim. Reprod. Sci.* 112(3-4):229-250

B) **Tematyka badań**: Określenie przyczyn występowania samoistnych poronień, a także przyczyn występowania nieprawidłowości rozwojowych zarodków. Opracowanie nowoczesnych metod selekcji plemników wykorzystywanych do wykonania zapłodnienia

pozaustrojowego w celu ulepszenie metod i zwiększenia skuteczności leczenia niepłodności partnerskiej.

Ośrodek współpracujący:

Gdański Uniwersytet Medyczny; Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej; Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa; Zakład Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego, Gdańsk, Polska.

Centrum Badawczo - Rozwojowe *Invicta* Sp. z o.o ul. Polna 64 81-740 Sopot, Polska

Publikacje, które powstały w ramach współpracy dotyczą określenia rozwoju zarodków i analizy parametrów nasienia:

a) u osób będących nosicielami translokacji chromosomowych.

1. Liss J, **Kiewisz J**, Zabielska J, Kulwikowska P, Lukaszuk K. Application of FISH method for preimplantation genetic diagnostics of reciprocal and Robertsonian translocations. Folia Histochem Cytobiol. 2015;53(2):162-8.

2. Pastuszek E, **Kiewisz J**, Kulwikowska PM, Lukaszuk M, Lukaszuk K. Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers. Folia Histochem Cytobiol 2015;53(4):314-321.

b) u osób zakwalifikowanych do wykonania procedury zapłodnienia pozaustrojowego

1. Pastuszek E, **Kiewisz J**, Skowronska P, Liss J, Lukaszuk M, Bruszczynska A, Jakiel G, Lukaszuk K. An investigation of the potential effect of sperm nuclear vacuoles in human spermatozoa on DNA fragmentation using a neutral and alkaline Comet assay. Andrology. 2017 Mar;5(2):392-398.

2. Lukaszuk, K., Jakiel, G., Wocławek Potocka, I., **Kiewisz, J.**, Olszewska, J., Sieg, W., Podolak, A., Pastuszek, E., & Wdowiak, A. (2022). IMSI-Guidelines for Sperm Quality Assessment. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *12*(1), 192. https://doi.org/10.3390/diagnostics12010192

3. Podolak A, Liss J, **Kiewisz J**, Pukszta S, Cybulska C, Rychlowski M, Lukaszuk A, Jakiel G, Lukaszuk K. Mitochondrial DNA Copy Number in Cleavage Stage Human Embryos-Impact on Infertility Outcome. Curr Issues Mol Biol. 2022 Jan 9;44(1):273-287. doi: 10.3390/cimb44010020. PMID: 35723399; PMCID: PMC8928962.

4. Sieg W, **Kiewisz J**, Podolak A, Jakiel G, Woclawek-Potocka I, Lukaszuk J, Lukaszuk K. Inflammation-Related Molecules at the Maternal-Fetal Interface during Pregnancy and in Pathologically Altered Endometrium. Curr Issues Mol Biol. 2022 Aug 23;44(9):3792-3808. doi: 10.3390/cimb44090260. PMID: 36135172; PMCID: PMC9497515.

C) Tematyka badań: Ocena reakcji odpornościowej organizmu po podaniu szczepień przeciwko zakażeniu koronawirusem ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)*

Ośrodek współpracujący:

Gdański Uniwersytet Medyczny; Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej; Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa; Zakład Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego; Gdańsk, Polska.

Centrum Badawczo - Rozwojowe *Invicta* Sp. z o.o ul. Polna 64 81-740 Sopot, Polska

Publikacje:

1. Lukaszuk, K., **Kiewisz, J.**, Rozanska, K., Dabrowska, M., Podolak, A., Jakiel, G., Woclawek-Potocka, I., Lukaszuk, A., & Rabalski, L. (2021). Usefulness of IVD Kits for the Assessment of SARS-CoV-2 Antibodies to Evaluate the Humoral Response to Vaccination. *Vaccines*, *9*(8), 840. https://doi.org/10.3390/vaccines9080840
2. Lukaszuk, K., Podolak, A., Jakiel, G., **Kiewisz, J.**, Woclawek-Potocka, I., Lukaszuk, A., & Rabalski, L. (2021). Humoral Response after Vaccination with Half-Dose of BNT162b2 in Subjects under 55 Years of Age. *Vaccines*, *9*(11), 1277. https://doi.org/10.3390/vaccines9111277
3. **Kiewisz, J.**, Drzyzga, D., Rozanska, K., Krzynowek, E., & Lukaszuk, K. (2022). Blood Antibody Titers and Adverse Reactions after BNT162b2 mRNA Vaccination. *Vaccines*, *10*(5), 640 https://doi.org/10.3390/vaccines10050640

D) Tematyka badań: Analiza stężeń oraz wzajemnych zależności pomiędzy „tradycyjnymi" parametrami opisującymi gospodarkę mineralną (wapń, fosforany i parathormon) oraz „nowymi" wskaźnikami metabolizmu mineralnego (sklerostyna, FGF23, Klotho) u pacjentów poddawanych koronarografii z powodu choroby niedokrwiennej serca (ChNS; pacjenci stabilni oraz z ostrym zespołem wieńcowym).

Ośrodek współpracujący:

Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie; Wydział Lekarski; Katedra Chorób Wewnętrznych; Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych; Olsztyn, Polska

Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie; Wydział Lekarski; Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych; Olsztyn, Polska

Publikacje:

1. Kern A, Stompór T, **Kiewisz J**, Kraziński BE, Kiezun J, Kiezun M, Górny J, Sienkiewicz E, Drozdowska B, Bil J. Association of serum sclerostin concentrations and atherosclerosis advancement in patients referred to invasive coronary angiography. Kardiol Pol. 2020 Sep 25. doi: 10.33963/KP.15622
2. Kern, A., Stompór, T., **Kiewisz, J.**, Kraziński, B. E., Kiezun, J., Kiezun, M., Górny, J., Sienkiewicz, E., Gromadziński, L., Onichimowski, D., & Bil, J. (2021). The Impact of Sclerostin Levels on Long-Term Prognosis in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Personalized Approach with 9-Year Follow-Up. *Journal of personalized medicine*, *11*(3), 186. https://doi.org/10.3390/jpm11030186

E) Tematyka badań: Analiza dostępnych metod poboru łez ludzkich do celów diagnostycznych. Wybór najprostszych i najtańszych metod z adaptacją najbardziej dostępnej metody do oceny zawartości VEGF we łzach ludzkich. VEGF jako czynnik prognostyczny wystąpienia retinopatii cukrzycowej i jej powikłań u ciężarnych kobiet chorujących na cukrzycę

Ośrodek współpracujący:

Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie; Wydział Lekarski; Katedra Okulistyki; Olsztyn, Polska

Publikacje:

1. Pieczyński, J., Szulc, U., Harazna, J., Szulc, A., & **Kiewisz, J.** (2021). Tear fluid collection methods: Review of current techniques. *European journal of ophthalmology*, *31*(5), 2245–2251. https://doi.org/10.1177/1120672121998922

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

6.1 Zajęcia dydaktyczne realizowane na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie

Wykłady:

1. Embriologia Człowieka (wykłady, kierunek: Biologia Medyczna, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
2. Embriologia i genetyka (wykłady, kierunek: Położnictwo, Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie).

Ćwiczenia/zajęcia fakultatywne:

1. Histologia z cytofizjologią i embriologią (ćwiczenia, kierunek: Lekarski, polskojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
2. Histology with cytophysiology and embryology (ćwiczenia, kierunek: Lekarski, anglojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
3. Zintegrowane nauczanie interdyscyplinarne „Embriologia" (ćwiczenia, kierunek: Lekarski, polskojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
4. Integrated and Interdisciplinary Training „Embryology" (ćwiczenia, kierunek: Lekarski, anglojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
5. Mikroskopowa diagnostyka różnicowa prawidłowych oraz patologicznych komórek i tkanek (zajęcia fakultatywne, kierunek: Lekarski, polskojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
6. Microscopic differentia diagnosis of normal and pathological cells and tissues (zajęcia fakultatywne, kierunek: Lekarski, anglojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
7. Wprowadzenie do biologii komórki nowotworowej (zajęcia fakultatywne, kierunek: Lekarski, polskojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
8. Introduction to the biology of cancer cells (zajęcia fakultatywne, kierunek: Lekarski, anglojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);

9. Embryology (ćwiczenia, kierunek: Lekarski, anglojęzyczny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
10. Embriologia i genetyka (ćwiczenia, kierunek: Położnictwo, Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
11. Histologia z embriologią (ćwiczenia, kierunek: Dietetyka; Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie);
12. Embriologia Człowieka (ćwiczenia, kierunek: Biologia Medyczna; Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie).

6.2 Osiągniecia dydaktyczne w zakresie popularyzacji nauki

26-27/06/2023	52 Międzynarodowe Seminarium Kół Naukowych; PANEL MEDYCYNA OGÓLNA I KLINICZNA **Członek Komitetu Naukowego**
16-17/09/2021	50 Międzynarodowe Seminarium Kół Naukowych; PANEL MEDYCYNA OGÓLNA I KLINICZNA **Członek Komitetu Naukowego**
24-25/09/2020	49 Międzynarodowe Seminarium Kół Naukowych; PANEL MEDYCYNA OGÓLNA I KLINICZNA **Członek Komitetu Naukowego** (Przewodnicząca komisji)
11-12/04/2019	48 Międzynarodowe Seminarium Kół Naukowych; PANEL MEDYCYNA OGÓLNA I KLINICZNA **Członek Komitetu Naukowego**

6.3 Opieka naukowa nad pracami licencjackimi, magisterskimi oraz doktorantami w charakterze promotora pomocniczego

01/10/2022 – obecnie	**Opiekun pracy magisterskiej** pt. „Ekspresja genu MYC w błonie śluzowej macicy", studentki Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
01/10/2020 - 30/09/2021	**Opiekun pracy magisterskiej** pt. „Ekspresja genów kodujących białka szlaku WNT/β-katenina w niezmienionej i zmienionej nowotworowo błonie śluzowej macicy", studentki Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
22/03/2018 - 18/01/2019	**Promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim,** uczestniczący w realizacji pracy pt. „Ocena wpływu stopnia fragmentacji DNA plemników na płodność mężczyzn. Porównanie dwóch metod badawczych: TUNEL i Comet Assay" doktorantki Wydziału Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

01/10/2018 - 30/09/ 2019	**Opiekun pracy licencjackiej** pt. „Analiza ekspresji genu *SFRP4* na poziomie mRNA w raku błony śluzowej macicy" , studentki Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
01/10/2018 - 30/09/ 2019	**Opiekun pracy licencjackiej** pt. „Opieka pielęgniarska nad pacjentem z kraniosynostozami złożonymi", studentki Szkoły Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

6.4 Staże i szkolenia w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

21/09/2015 – 2/10/2015	Staż naukowy w Medycznym Laboratorium Diagnostycznym Invicta Sp. z o.o.
17/06/2013 – 28/06/2013	The Summer Course: "Expanding Horizons in Problem-based Learning". Organizator: School of Health Professions Education, Maastricht University, Holandia
6/11/2007 – 6/12/2007	Staż naukowy, Departament Fizjologii, Uniwersytet w Turku (Finlandia)
1/10/2005 –1/ 05/2006	Staż naukowy w Katedrze Fizjologii Rozrodu, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytetu w Liege (Belgia).

6.5 Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

1/04/2013 -obecnie	Członkostwo w Polskim Towarzystwie Histochemików i Cytochemików (PTHC). Obecnie sprawuję funkcję Członka Komisji Rewizyjnej (na lata 2022-2024) w olsztyńskim oddziale PTHC.

6.6 Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

05/2009	Udział w organizacji warsztatów w ramach COST Action FA0702 "Maternal Interaction with Gametes and Embryos" Workshop of Working group 1: Experimental models 7-8.05.2009 Łańsk, Polska

6.7 Stypendia naukowe

2012	Stypendium **START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej**
2007-2010	Stypendium naukowe **Prezesa Polskiej Akademii Nauk**
2008-2010	**Stypendium doktoranckie** w ramach projektu systemowego **„DrINNO-** zwiększenie podaży technologicznej w województwie warmińsko-mazurskim poprzez stypendia dla doktorantów"

2006-2010	**Stypendium doktoranckie** przyznane przez Dyrektora Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie

6.8 Nagrody i wyróżnienia:

22/12/2022	**Nagroda Indywidualna Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (III stopnia)**- za osiągnięcia w dziedzinie organizacyjnej
17/11/2022	**Nagroda Indywidualna Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie** za wyróżniające się publikacje naukowe wydane w 2021 roku
01/12/2021	**Nagroda Indywidualna Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (II stopnia)**- za osiągnięcia w dziedzinie organizacyjnej
01/12/2020	**Nagroda Indywidualna Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (III stopnia)**- za osiągnięcia w dziedzinie organizacyjnej
16/06/2016	**Nagroda Firmy Baxter za najlepsze streszczenie zjazdowe.** Jolanta Kiewisz, Agata Winiarska, Agnieszka Skowrońska, Anna Pawłowska, Anna Rozicka, Agnieszka Perkowska-Ptasińska, Jacek Kieżun, Zbigniew Kmieć, Tomasz Stompór. WNT4 w przewlekłych nefropatiach. 12 Zjazd polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Łódź, 16-18 czerwca 2016 .
30/09/2014	**Nagroda Indywidualna Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego (III stopnia)**- za osiągnięcia w dziedzinie naukowej
06/2010	Abstrakt wyróżniony **udziałem w 8 Międzynarodowym Kongresie Naukowym Societas Humboldtiana Polonarum** "World Without Borders-Science Without Borders" Kiewisz J, Kaczmarek MM, Blitek A, Ziecik AJ. Effect of embryos on entire profile of gene expression and Wnt signaling molecules in the endometrium 27-30 czerwca 2010, Toruń. Materiały konferencyjne, str.90-91.
11/2008	**Wyróżnienie w konkursie na najlepszy poster (III miejsce):** Kiewisz, J., Kaczmarek, M.M., Blitek, A., Bodek, G., Ziecik, A.J. (2008) Expression Profile of the Wnt 5a, Wnt 7a, ß-catenin and E-cadherin Genes in the Endometrium during Peri-Implantation Period in Pigs. 12th Annual Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction, Utrecht, The Netherlands. *Reproduction in Domestic Animals* 135:92.

6.10. Kursy i udział w konferencjach szkoleniowych

25/04/2023	„*Wsparcie osób w kryzysie psychicznym w uczelni wyższej*". Certyfikowane szkolenie realizowane przez Centrum Rozwoju Człowieka Cezary Buszko. Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
23/11/2022	„*Jak mądrze wybrać czasopismo*" Certyfikowane szkolenie dla autorów
21/11/2022	„*Jak napisać i opublikować artykuł*" Certyfikowanie szkolenie dla autorów
26/10/2022 -25/01/2023	Indywidualne konsultacje z języka angielskiego na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w ramach Projektu Uniwersytet Wielkich Możliwości – program podniesienia jakości zarządzania procesem kształcenia i jakości nauczania". Wymiar 30h.
24/06/2021	Certyfikowane szkolenie "*Quant Studio 3 SmartStart Orientation training.*" Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
18/11/2020 – 01/09/2021	Indywidualne konsultacje z języka angielskiego na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w ramach Projektu POWR.03.05.00-00-Z201/18; Wymiar 30h.
07/02/2020	Certyfikowane szkolenie użytkowników interaktywnego systemu do cyfrowego nauczania histologii składającego się z mikroskopów świetlnych Olympus CX23 z kamerami WiFi Olympus EP50 oraz tabletami wraz z oprogramowaniem. Szkolenie - Olympus Polska. Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
24/05/2018	"*Zastosowania statystyki w planowaniu i analizie wyników badań empirycznych oraz wspomaganie analizy statystycznej w programie Statistica*" Organizator StataSoft Polska z Uniwersytetem Warmińsko-Mazurskiem w Olsztynie
09/08/2018	Szkolenie z zakresu danych osobowych, w tym z zakresu Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 roku-RODO. Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
02/12/2014	Szkolenie w ramach projektu: "*Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie Item analysis and score reporting. Formative and summative assessment.*" Prowadzący: Ara Tekian I Yoon Soo Park z College of Medicine, University of Illinois, Chicago. Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
01/12/2014	Szkolenie w ramach projektu: "*Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie - Test development, blue printing and item writing.*" Prowadzący: Ara Tekian i Yoon Soo Park z College of Medicine, University of Illinois, Chicago. Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

25/09/2014	Szkolenie w ramach projektu: "*Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie - Szkolenie z technik prezentacji*" - prowadzący: Prof. W. Łuczyński. Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
24/06/2014	Szkolenie w ramach projektu: "*Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie - z zakresu jakości kształcenia w naukach medycznych: Podstawy prawne i organizacyjne zmian w jakości nauczania medycyny. Wprowadzenie do nowoczesnych metod edukacji w naukach medycznych. Szczegółowe propozycje zmian w celu podniesienia jakości nauczania na Wydziale. Ocenianie oceniających -metodyka prowadzenia ankiet*"- prowadzący: Prof. W. Łuczyński. Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
23/04/2013	Szkolenie w ramach projektu: "*Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie - Zasady budowy, weryfikacji i standaryzacji bazy pytań testowych w perspektywie ewaluacji procesu dydaktycznego*" Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
2/2012 – 6/2012	Kurs doskonalenia pedagogicznego nauczycieli akademickich; Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
7/2012	Certyfikowanie szkolenie: "*Mikroskopia wirtualna w nauczaniu histologii i histopatologii*"; Miejsce szkolenia Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
10/2009	Kurs biologii molekularnej „*Komórki zwierzęce: hodowla, transfekcja i wyciszanie genów*" Pracownia Technik Molekularnych, Muzeum i Instytut Zoologii, Polska Akademia Nauk, Warszawa
09/2009	Kurs biologii molekularnej „*Real TIME PCR - POZIOM ZAAWANSOWANY*" Pracownia Technik Molekularnych, Muzeum i Instytut Zoologii, Polska Akademia Nauk, Warszawa

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

7.1 ***Analiza bibliometryczna (na dzień 27.10.2023)***

Przed doktoratem: 16 prac, w tym 12 prac oryginalnych, 4 prace poglądowe
Po doktoracie: 30 prac, w tym 26 prac oryginalnych, 4 prace poglądowe.

W dorobku:
12 publikacji z pierwszym autorstwem (w tym 2 publikacje jako autor równoważny)
7 publikacji z drugim autorstwem
6 publikacji jako autor korespondencyjny

Sumaryczna wartość Impact Factor = 105,733

Sumaryczna wartość punktów MEiN = 2139

Liczba cytowań według:

Web of Science = 608, bez autocytowań = 535;
Scopus = 674, bez autocytowań= 624

Indeks Hirscha według:

a) **Web of Science** = 17
b) **Scopus** = 18

*7.2 **Wykonane ekspertyzy***

1. ***Ekspert Narodowego Centrum Nauki*** - Ocena wniosków w ramach konkursu Miniatura 5

2. ***Recenzent oryginalnych i poglądowych prac naukowych w czasopismach***:

Human Reproduction, Scientific Reports, Cancers, Gene and Disease, Biomedicine and Pharmacotherapy, Theriogenology, Reproductive biology, OncoTargets and Therapy, Folia Histochemica et Cytologica, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Translational Cancer Research, Bioengineered, Cancer Biomarkers

3. ***Recenzent pracy licencjackiej*** pt. „Opracowanie procedury transfekcji in vitro komórek raka nerki Caki-2 oligonukleotydami miRNA" studenta Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie; czerwiec 2017

4. ***Recenzent pracy inżynierskiej*** pt. *„Badanie ekspresji genów receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR) w ciałku żółtym świni (Sus scrofa domestica L.)"* studentki Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie; luty 2023

5. ***Recenzent pracy magisterskiej*** pt. "*Glikoproteiny ciążowe PAG (Pregnancy-Associated Glycoproteins) w osoczu potencjalnym markerem wykrywania wczesnej ciąży u świni domowej (Sus scrofa domestica L.)*" studentki Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie; czerwiec 2023

*7.3 **Działalność organizacyjna na Uniwersytecie Warmińsko – Mazurskim w Olsztynie***

06/2021 - obecnie	Koordynator programu *MOSTum* na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

2019 – 2023	Członek Wydziałowej Komisji Wyborczej na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
2020 - obecnie	Członek zespołu ds. Oceny Sylabusów na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
2020 - 2024	Członek Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Udział w przygotowaniu raportu samooceny (2020/2021) na potrzeby akredytacji przez Polską Komisję Akredytacyjną (współautor).
01/10/2020 – obecnie	Opiekun grupy polskiej studentów kierunku lekarskiego na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
2019 - 2020	Członek Wydziałowej Komisji Wyborczej na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
2017 - 2019	Członek Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
2016 – 2020	Członek Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
2017	Członek wydziałowej komisja ds. Oceny Jakości Prac Dyplomowych i Egzaminu Dyplomowego Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.
2016 - 2017	Członek Rady Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

PODPIS ZAUFANY
JOLANTA
KIEWISZ
05.12.2023 12:49:31 (GMT+1)
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

(podpis wnioskodawcy)