

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Krzysztof Wójcik ur. 17.07.1979 r

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

2003 - magister biotechnologii spec. Biofizyka (Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński)

2007 – lekarz medycyny (Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum)

2015 – doktor nauk biologicznych (Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński)

Specjalizacje lekarskie:

choroby wewnętrzne – 2014

immunologia kliniczna - 2020

Tytuł rozprawy doktorskiej: *„Wpływ związków wykazujących powinowactwo do DNA na wiązanie histonów do kwasu deoksyrybonukleinowego, oraz strukturę chromatyny i jądra żywych komórek ludzkich”.*

Promotor: Prof. dr hab. Jerzy Dobrucki

Recenzenci: Prof. dr hab. Jerzy Kawiak, Prof. dr hab. Zbigniew Madeja

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

2019 – adiunkt, Klinika Alergii i Immunologii/Zakład Alergii, Autoimmunizacji i Nadkrzepliwości, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. A. Szczeklika CMUJ

2014 - starszy asystent, Klinika Alergii i Immunologii CMUJ/ Poradnia Immunologii i Nadkrzepliwości Krwi w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie,

2014 - 2019 asystent, Klinika Alergii i Immunologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. A. Szczeklika CMUJ.

2009- 2014 lekarz rezydent, Klinika Alergii i Immunologii w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie

2007-2012- asystent w Wydziałowej Pracowni Biofizyki Komórki, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński

2007-2008 – Staż podyplomowy w Szpitalu MSWiA w Krakowie

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 osiągnięć, 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.

a) *tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,*

„Charakterystyka kliniczna chorych z układowymi zapaleniami naczyń zwiqzanymi z ANCA oraz opracowanie metod identyfikacji przypadków o najcięższym przebiegu choroby na podstawie danych zebranych w ogólnopolskim rejestrze POLVAS.”

b) *(autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),*

W ramach osiągnięcia przedstawiam 3 publikacje, których jestem pierwszym autorem, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych o łącznym Impact Factor **12,474 , 310 pkt. MNiSW** (zgodnym z rokiem publikowania)

1.

Wójcik K[rzysztof], Wawrzycka-Adamczyk K[atarzyna], Włodarczyk A[nna], Sznajd J., Zdrojewski Z., Masiak A., Czuszyńska Z., Majdan M., Jeleniewicz R., Klinger M., Jakuszko K., Rowaiye O., Brzosko M., Milchert M[arcin], Dębska-Ślizień A., Storoniak H., Tłustochowicz W., Kur-Zalewska J., Wisłowska M., Madej M., Hawrot-Kawecka A., Głuszko P., Kucharz E., Musiał J[acek].

Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry.

Clinical Rheumatology 2019 : Vol. 38, nr 9, s. 2553-2563,

IF: 2.394 MNiSW: 70.000 Kwartyl: Q3

2.

Wójcik K[rzysztof], Biedroń G[rzegorz], Wawrzycka-Adamczyk K[atarzyna], Bazan-Socha S[taniśława], Ćmiel A[dam], Zdrojewski Z[bigniew], Masiak A[nna], Czuszyńska Z[enobia], Majdan M[aria], Jeleniewicz R[adosław], Klinger M[arian], Krajewska M[agdalenia], Kusztal M[ariusz], Brzosko M[arek],

Brzosko I[wona], Dębska-Ślizień A[licja], Storoniak H[anna], Bułto-Piontecka B[arbara], Tłustochowicz W[itold], Kur-Zalewska J[oanna], Wisłowska M[ałgorzata], Madej M[arta], Hawrot-Kawecka A[nna], Głuszko P[iotr], Stasiak M[ałgorzata], Kucharz E[ugeniusz], Musiał J[acek].

Subphenotypes of ANCA-associated vasculitis identified by latent class analysis.

Clinical and Experimental Rheumatology 2021 : 39, nr 2, suppl. 129, s. S62-S68,

IF: 4.862 MNiSW: 100.000 Kwartyl: Q2

3.

Wójcik Krzysztof, Masiak Anna, Jeleniewicz Radosław, Jakuszko Katarzyna, Brzosko Iwona, Storoniak Hanna, Kur-Zalewska Joanna, Wisłowska Małgorzata, Madej Marta, Hawrot-Kawecka Anna, Głuszko Piotr, Kucharz Eugeniusz J.

Association of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) specificity with the demographic and clinical characteristics of patients with ANCA-associated vasculitides.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2022 : Jan 5. 132 (3): 16187

IF: 5.218 MNiSW: 140.000 Kwartyl: Q2 (górny 40 percentyl)

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Główny obszar moich zainteresowań naukowych obejmuje układowe zapalenia naczyń związane z obecnością autoprzeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów (ANCA) - zaliczanych do chorób rzadkich. Przy relatywnie niewielkiej liczbie chorych (szacunkowa liczba nowych przypadków rocznie w Polsce to ok. 800), układowe zapalenia naczyń związane z ANCA (AAV – ANCA associated vasculitis) są groźnymi schorzeniami, które nieleczone w 80% kończą się zgonem przed upływem roku od rozpoznania. Stąd każdy chory na AAV wymaga pilnej diagnostyki i szybkiego wdrożenia specjalistycznego i intensywnego leczenia. Do grupy AAV zaliczamy obecnie: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej Wegenera), mikroskopowe zapalenie naczyń i eozynofilowa ziarniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej zespół Churga i Strauss).

Problem chorób rzadkich został uznany przez Unię Europejską za kwestię wymagającą szczególnych działań, w związku z tym w 2009 roku powołano Komitet Ekspertów UE ds Rzadkich Chorób (EUCERD). W odróżnieniu od chorób występujących powszechnie, tutaj głównym narzędziem do uzyskania dokładnych danych na temat epidemiologii oraz oceny skutków leczenia są (silnie zalecane przez EUCERD), tak zwane rejestry chorób rzadkich. W ramach konsorcjum naukowego POLVAS, którego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego jest liderem, w zaprojektowanym i stworzonym z moim udziałem oprogramowaniu i kwestionariuszach, rozpoczęliśmy gromadzenie danych klinicznych chorych z układowymi zapaleniami naczyń. Do tej pory w rejestrze POLVAS, którego jestem koordynatorem, zgromadzono rekordy około 1400 chorych na zapalenia naczyń, w tym ok. 1000 przypadków AAV. Jest to w tej chwili jeden z najliczniejszych rejestrów tego typu w Europie.

W przebiegu AAV proces zapalny toczy się w ścianie naczyń krwionośnych prowadząc do zamknięcia przepływu krwi, a tym samym do uszkodzenia zaopatrywanych przez te naczynia tkanek i narządów. Najczęściej zajęte narządy w grupie zapaleń naczyń związanych z ANCA to układ oddechowy i nerki. Przyczyny, mechanizm choroby, oraz optymalne metody leczenia nie są w pełni poznane, przede wszystkim ze względu na rzadkość ich występowania. Już samo rozpoznanie układowych zapaleń naczyń bywa trudne, często opóźnione co może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia narządów życiowo ważnych (np. nieodwracalne włóknienie płuc, czy schyłkowa niewydolność nerek wymagająca stałego leczenia nerkozastępczego). Może to ostatecznie prowadzić do trwałego kalectwa lub zgonu. W moich badaniach skupiłem się na analizie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów, przebiegu i wyników leczenia AAV, oraz określeniu klinicznych subfenotypów AAV w celu opracowania metod identyfikacji chorych zagrożonych najcięższym przebiegiem AAV oraz złym rokowaniem, co w dalszej perspektywie może pozwolić na personalizację skutecznego leczenia. Taka personalizacja powinna prowadzić do optymalizacji efektów leczenia przy minimalizacji skutków ubocznych intensywnego stosowania leków immunosupresyjnych.

Pierwsza praca - *“Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry”*, to pierwsza w Polsce wieloośrodkowa analiza demografii i charakterystyki klinicznej chorych z różnymi typami AAV wraz z oceną czynników ryzyka najpoważniejszych skutków tych chorób - schyłkowej niewydolności nerek oraz zgonu. Analizę przeprowadzono wśród 625 chorych z rejestru POLVAS z 14 ośrodków klinicznych w Polsce. Wyniki przeprowadzonych analiz pokazały, że odsetki poszczególnych form AAV są w Polsce typowe dla krajów strefy umiarkowanej z przewagą częstości występowania ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) (66,7 %), a w następnej kolejności z mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) (17%) oraz eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA) (16,3 %). Stosunek liczby mężczyzn do kobiet wynosił 1:1 dla GPA (210/207) i MPA (54/52), natomiast co ciekawe w przypadku EGPA był dwukrotnie częstszy wśród kobiet (34/68). Podobne obserwacje poczyniono dla w populacji Japonii, podczas gdy dostępne wyniki europejskich badań wskazywały jednak na stosunek bliższy równowadze 1:1, tak jak miało to miejsce dla GPA i MPA 1:1. Już jednak objawy i przebieg kliniczny różnych typów AAV u polskich chorych nie odbiega od tych opisanych dla innych krajów europejskich.

Wykazałem, iż najczęściej zajętejmi narządami w GPA były: układ oddechowy, górne drogi oddechowe i nerki, w EGPA: układ oddechowy i górne drogi oddechowe, podczas gdy w MPA - nerki, a następnie dolne drogi oddechowe. Analiza przypadków zgonów i chorych wymagających stałej terapii nerkozastępczej w grupie GPA, wskazywała na cięższy przebieg choroby u mężczyzn w porównaniu do kobiet. Analiza charakterystyki klinicznej i przebiegu GPA w zależności od płci wykazała, iż u mężczyzn dominuje fenotyp GPA z zajęciem nerek podczas, gdy u kobiet głównie z zajęciem górnych dróg

oddechowych. U mężczyzn istotnie statystycznie krótszy był także okres pomiędzy pierwszymi objawami a rozpoznaniem choroby. Zdaje się to potwierdzać hipotezę o cięższym przebiegu GPA u osób płci męskiej. Warto tu podkreślić, iż obserwacja odmiennego przebiegu GPA w zależności od płci nie była wcześniej opisywana. Wśród badanych zarejestrowano 55 przypadków śmiertelnych. Analiza czynników ryzyka zgonu metodą regresji logistycznej wskazała w przypadku GPA dwie zmienne istotnie związane ze śmiercią: stałą terapię nerkozastępczą (PRRT), oraz zajęcie układu oddechowego (analiza jednowymiarowa). W analizie wielowymiarowej PRRT (OR = 5,3; 95% przedział ufności (CI) = 2,3–12,2), zajęcie układu oddechowego (OR = 3,2; 95% CI = 1,06–9,7), a także dodatkowo wiek w momencie rozpoznania > 65 lat (OR = 2,6; 95% CI = 1,05–6,6) były niezależnie związane ze zgonem. W grupie chorych z MPA zaobserwowano również trzy zmienne, jako niezależne czynniki prognostyczne zgonu: PRRT (OR = 5,7; 95% CI = 1,3–25,5), zajęcie skóry (OR = 4,4; 95% CI = 1,02–19,6) oraz wiek w momencie rozpoznania > 65 lat (OR = 6,3; 95% CI = 1,18–33,7). W tym pierwszym wielośrodkowym retrospektywnym badaniu polskich pacjentów z AAV wykazaliśmy, że cechy charakterystyczne, objawy choroby i czynniki prognostyczne zgonu są podobne do tych obserwowanych w innych krajach europejskich. Na uwagę zasługuje jednak odmienna, cięższa manifestacja kliniczna GPA u mężczyzn. Należy tu także podkreślić znacznie łagodniejszy, odmienny przebieg eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, gdzie w czasie obserwacji (mediana - 68 miesięcy), nie odnotowano ani zgonów, ani konieczności stosowania terapii nerkozastępczej.

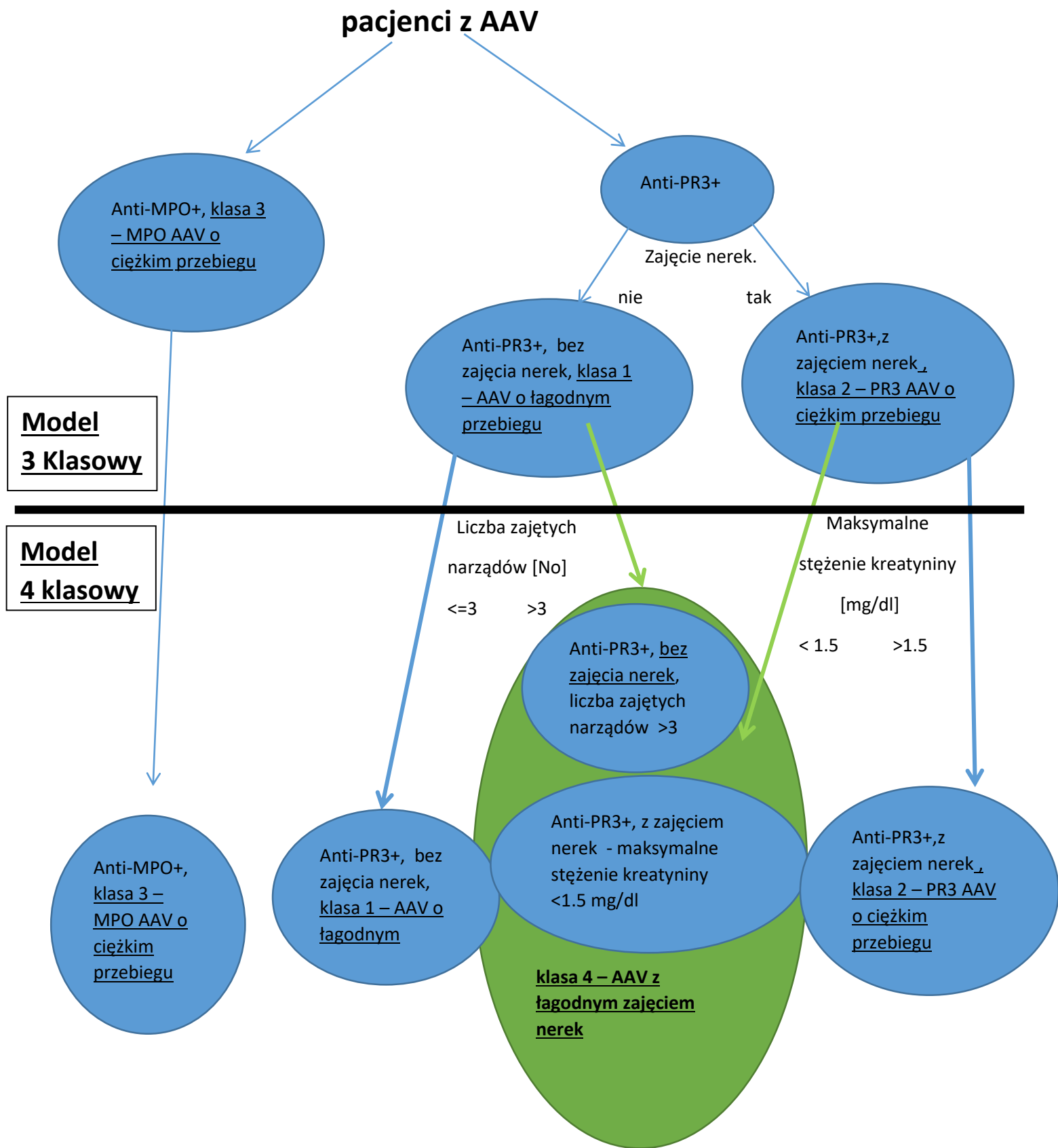
Drugie opracowanie – *“Subphenotypes of ANCA-associated vasculitis identified by latent class analysis”*, obejmuje analizę subfenotypów klinicznych AAV w obrębie pacjentów z GPA i MPA. Już wcześniej wykazano bowiem, iż zapalenia naczyń krwionośnych związane z ANCA są grupą niejednorodną. Szczególnie w przypadku GPA obserwowane spektrum kliniczne obejmuje tak zagrażającą życiu chorobę ogólnoustrojową, jak i postaci z zajęciem jednego narządu, czy niewielkich izolowanych zmian skórnych. Zatem identyfikacja grup chorych o najcięższym przebiegu jest istotna z punktu widzenia planowania opieki nad tymi pacjentami i to zwłaszcza, jak się wydaje, wśród pacjentów z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń. Bowiem pacjenci z mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) wydają się być klinicznie znacznie bardziej jednolitą grupą.

W badaniu chorych AAV z rejestru POLVAS wykorzystano analizę ukrytych klas (*latent class analysis* = LCA). Zastosowanie tej metody pozwala nie tylko na podział chorych AAV na grupy zależnie od ich obrazu klinicznego, lecz także na obiektywne określenie optymalnej liczby podgrup z danego zbioru. W klasycznych metodach klasterowych (*cluster analysis*), badacz arbitralnie decyduje o wyborze liczby subfenotypów. Wyniki analizy LCA wskazały, iż optymalnym podziałem całej grupy

analizowanych chorych z AAV (MPA i GPA) jest podział na 3 lub 4 grupy. W analizie bazy danych POLVAS, dwa współczynniki wskazywały na obecność 3 klas, a trzy na 4 klasy. Należy podkreślić, że grupy w obu wariantach były ze sobą ściśle powiązane. Model 3 klas podzielił grupę AAV (GPA + MPA) na następujące fenotypy – 1. AAV z zajęciem górnych dróg oddechowych – zwykle (lecz nie zawsze) z obecnością autoprzeciwciał przeciwko granulocytarnej proteinazie 3 (anty-PR3), 2. AAV z zajęciem nerek i obecnością anty-PR3, oraz 3. AAV z zajęciem nerek z obecnością autoprzeciwciał przeciwko granulocytarnej mieloperoksydazie (anty-MPO). Należy podkreślić, iż ten podział odpowiada fenotypom zaproponowanym w sposób arbitralny, choć oparty o doświadczenie kliniczne, przez Mahr et al. (*Mahr A, Specks U, Jayne D: Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. Rheumatology (Oxford) 2019;58:1707–9*). Model 4 klas jest rozwinięciem modelu 3 klas. Ten nowy, czwarty subfenotyp (część przypadków z klas 1 i 2, modelu trójklasowego) obejmuje tylko pacjentów z GPA, zwykle diagnozowanych w młodszym wieku z zajęciem wielonarządowym, wysokim wskaźnikiem nawrotów choroby, stosunkowo wysokim ryzykiem zgonu, ale przy braku schyłkowej choroby nerek. To wyodrębnienie czwartej klasy chorych na AAV może mieć istotne znaczenie kliniczne. Chorzy ci, ze względu na młody wiek, zajęcie wielonarządowe i ryzyko zgonu powinni bowiem podlegać szybkiemu procesowi diagnostycznemu i agresywnemu leczeniu immunosupresyjnemu.

Należy podkreślić, że dla modelu 4 klas statystyczna istotność różnic jest wyższa niż dla modelu 3 klas. Stąd można wnioskować, iż podział AAV na 4 subfenotypy lepiej identyfikuje chorych obciążonych ryzykiem zgonu i przewlekłej terapii nerkozastępczej.

Porównanie cech klinicznych i wyników badań laboratoryjnych w poszczególnych klasach pozwoliło zaproponować prosty schemat pozwalający określić fenotyp AAV w praktyce klinicznej (Rys. 1).



Rys. 1. Uproszczony schemat klasyfikacji pacjentów z AAV do poszczególnych klas na podstawie wyników analizy metodą ukrytych klas.

Trzecie doniesienie: „*Association of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) specificity with demographic and clinical characteristics of patients with ANCA-associated vasculitides*”, stanowi uzupełnienie dwu poprzednich i obejmuje analizę obrazu klinicznego AAV w kontekście typu przeciwciał ANCA występujących u chorych na AAV. Idea tej pracy wynikała z poprzednich analiz, szczególnie LCA, oraz toczącej się dyskusji nad znaczeniem przeciwciał ANCA (anty-PR3 i anty-MPO) w postępowaniu z chorymi z AAV. W ponad 90% przypadków PR3-ANCA są związane z GPA. Jednak są one, choć rzadko, spotykane w MPA i EGPA. Z drugiej strony MPO-ANCA charakterystyczne dla MPA (>90% przypadków) występują również u około 40% pacjentów z EGPA i 5% pacjentów z GPA. Stąd w niektórych opracowaniach kwestionowano kliniczne znaczenie identyfikacji typów ANCA dla postępowania z chorymi na AAV.

Opierając się o bazę danych z rejestru POVLVAS stwierdzono, że chorzy z MPO+ w obrębie GPA i EGPA byli starsi w momencie rozpoznania niż pozostali, ze znacznym odsetkiem pacjentów zdiagnozowanych po 65 roku życia. Ta zależność pomiędzy anty-MPO, a wiekiem w momencie rozpoznania AAV utrzymywała się niezależnie od rozpoznania klinicznego (GPA, MPA, czy EGPA).

Wykazano także silną zależność stosunku mężczyzn do kobiet, w zależności od obecności ANCA. Ten stosunek wynoszący 1:1, zmieniał się jednak (2:1) u chorych (część chorych z EGPA i niewielka grupa chorych z GPA), którzy nie wykazywali obecności ANCA).

Te analizy nie pozostawiają wątpliwości, iż w chwili obecnej dla właściwego postępowania z chorymi na AAV, istotne znaczenie ma nie tylko szczegółowe określenie postaci klinicznej, lecz także określenie obecności i typu ANCA. Należałoby tu także uwzględnić genetyczne podłoże występowania różnych typów ANCA. Dopóki patogeneza różnych form i podtypów AAV nie zostanie w pełni wyjaśniona, takie skomplikowane podejście wydaje się jednak optymalne, przynajmniej w referencyjnych ośrodkach klinicznych i dla ustalenia właściwego postępowania w przypadkach trudnych i wątpliwych.

Podsumowanie cyklu prac:

Cykl trzech prac zaprezentowany powyżej obejmuje analizę danych zgromadzonych w rejestrze POLVAS (jedną z największych tego typu baz danych w Europie) – łączny IF cyklu **12,474 , 310 pkt. MNiSW** . Przeprowadzone badania:

- pozwoliły na przedstawienie analizy klinicznej obejmującej manifestację, przebieg i analizę czynników ryzyka zgonu i schyłkowej niewydolności nerek u chorych z AAV. Wykazały odmienny przebieg kliniczny ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń w zależności od płci – Praca 1.

- umożliwiły identyfikację subfenotypów AAV metodą ukrytych klas i ich charakterystykę kliniczną oraz analizę ryzyka zgonu i schyłkowej niewydolności nerek w ramach poszczególnych podklas

AAV. Uzyskane wyniki pozwoliły na opracowanie schematu klasyfikacji chorych do poszczególnych klas na podstawie kilku podstawowych informacji (typ ANCA, zajęcie nerek, liczba zajętych narządów i maksymalne stężenia kreatyniny w osoczu) – Praca 2.

- udokumentowały zależność między typem oraz obecnością/brakiem przeciwciał ANCA a charakterystyką demograficzną i manifestacją kliniczną chorych z AAV. Wyniki tych badań jednoznacznie wykazały, że oznaczanie ANCA jest nieodzowne w diagnostyce AAV - Praca 3. – opatrzona komentarzem Edytora.

Mój wkład w powstanie w/w prac obejmował koordynację zbierania danych w rejestrze, opracowanie koncepcji analiz, przygotowanie danych do analiz, wykonanie obliczeń i analiz statystycznych (prace 1 i 3), interpretacja wyników. We wszystkich artykułach pracach byłem głównym autorem tekstu.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

a) Analiza bibliometryczna

1. 23 prace oryginalne (w tym 3 prace jako pierwszy autor; 2 prace jako równorzędny pierwszy autor; 2 - jako ostatni autor), wszystkie opublikowane w czasopismach posiadających impact factor (łącznie impact factor prac oryginalnych = 106,029) (z wyłączeniem prac, będących tematem „osiągnięcia”)
2. 23 wystąpienia i streszczenia ze zjazdów

b) Pozostała tematyka badań

Zagadnienia badawcze pozostające poza omówionym osiągnięciem obejmują:

1. Nanokomunikacja i jej zastosowanie do celów medycznych
2. Pomiar oksydacji białek w surowicy u chorych z zaburzeniami alergicznymi i autoimmunologicznymi
3. Wpływ związków nie kowalencyjnie wiążących się z DNA na strukturę chromatyny

1. . Nanokomunikacja i jej zastosowanie do celów medycznych.

Wójcik K, Stolarczyk K, Kulakowski P. Measurements on MIMO-FRET Nano-Networks Based on Alexa Fluor Dyes IEEE Transactions on Nanotechnology 2015 : Vol. 14, nr 3, s. 531-539,

Solarczyk K, **Wójcik K**, Kulakowski P. Nanocommunication via FRET With DyLight Dyes Using Multiple Donors and Acceptors. IEEE Transactions on Nanobioscience, 2016 : Vol. 15, nr 3, s. 275-283,

Kulakowski P, Solarczyk K, **Wójcik K**. Routing in FRET-Based Nanonetworks. IEEE Communications Magazine 2017 : Vol. 55, nr 9, s. 218-224,

Kmieciak J, **Wójcik K**, Kulakowski P, Jajszczyk A. Signal generation and storage in FRET-based nanocommunications. Nano Communication Networks 2019 : Vol. 21, 100254,

Canovas-Carrasco S, Asorey-Cacheda R, Garcia-Sanchez A-J, Garcia-Haro J, **Wójcik K**, Kulakowski P. Understanding the Applicability of Terahertz Flow-Guided Nano-Networks for Medical Applications. IEEE Access 2020 : Vol. 8, s. 214224-214239,

Nano-komunikacja jako zagadnienie naukowe pojawiła się kilkanaście lat temu, a zainteresowanie tą tematyką znacznie się zwiększyło w latach 2008-2010. Celem nano-komunikacji jest poszukiwanie sposobów komunikacji nanomaszyn. Nano-komunikacja jest zatem powiązana z nanotechnologią, tak jak telekomunikacja z elektroniką. Obecnie zagadnienia związane z nano-sieciami są uważane za jedno z najbardziej interesujących w dziedzinie IT i zostały uznane przez *US National Science Foundation* oraz *Semiconductor Research Consortium*, za jeden z czterech podstawowych elementów nowej rewolucji IT. Co więcej są, też elementem planowanych sieci mobilnych szóstej generacji (6G). Internet rzeczy w skali nano był również wymieniany jako jedna z najważniejszych rozwijających się technologii ostatnich lat (przez *Scientific American*).

Nano-komunikacja jako nauka ma charakter interdyscyplinarny. Wprawdzie jej głównym obszarem zainteresowania jest komunikacja, ale mechanizmy i zjawiska fizyczne wykorzystywane do przesyłania informacji, mają charakter biologiczny lub fizyczny, na poziomie pojedynczych cząsteczek. Zatem prace doświadczalne w tym zakresie wymagają ścisłej współpracy laboratoriów biofizycznych/bio-medycznych z osobami ze świata IT. Należy też podkreślić, że zastosowania nanokomunikacji głównie dotyczą obszaru nauk medycznych.

Wyniki w/w prac obejmowały doświadczalne pomiary wykorzystania zjawiska FRET (*Förster Resonance Energy Transfer*) do przesyłania informacji na poziomie pojedynczych cząsteczek, a rozwinięciem tych badań były pomiary możliwości routingu (kierowanie przepływu sygnału w różnych kierunkach) w oparciu o to zjawisko.

Rozwinięciem tych badań była teoretyczna praca dotycząca wykorzystania zjawiska BRET (*Bioluminescence Resonance Energy Transfer*) do przesyłania sygnału oraz zamianę sygnału fluorescencyjnego na impulsy elektryczne dzięki zastosowaniu cząsteczek rodopsyn (*channel*

rhodopsins) jako akceptorów, które pod wpływem wzbudzenia sygnałem FRET mają możliwość otwarcia kanału jonowego.

Ostatnia z przedstawionych prac obejmowała zagadnienia komunikacji z użyciem fal elektromagnetycznych (przede wszystkim pasmo THz). W tym przypadku podstawowe rozważane urządzenia mają rozmiary 7-10 mikrometrów i analiza obejmowała potencjalne możliwości i ich zastosowanie biomedyczne do diagnostyki szeregu problemów medycznych: infekcji bakteryjnych i wirusowych, sepsy i zdarzeń sercowo-naczyniowych.

2. Pomiar oksydacji białek w surowicy u chorych z zaburzeniami alergicznymi i autoimmunologicznymi

Gregorczyk-Maga I, Celejewska-Wojcik N, Gosiewska-Pawlica D, Darczuk D, Kesek B, Maga M, **Wojcik K**. Exposure to air pollution and oxidative stress markers in patients with potentially malignant oral disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2019 : Vol. 70, nr 1, s. 115-120,

Bazan-Socha S, **Wójcik K**, Olchawa M, Sarna T, Pięta J, Jakięła B, Soja J, Okoń K, Zarychta J, Zaręba L, Stojak M, Potaczek D P, Bazan J G., Celińska-Lowenhoff M. Increased oxidative stress in asthma - relation to inflammatory blood and lung biomarkers and airway remodeling indices. *Biomedicines* 2022 : Vol. 10, nr 7, id. art. 1499,

Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w patogenezie różnych chorób naczyniowych, neurologicznych, skórnych, a także może prowadzić do powstawania nowotworów. Ponadto produkcja utleniaczy wydaje się być głównym efektem biologicznym odpowiedzialnym za uszkodzenie tkanek i reakcję zapalną na zanieczyszczenie powietrza lub związanym z nim odpowiedź układu odpornościowego gospodarza. Liczne badania pokazują, że u pacjentów z trwającą chorobą alergiczną, taką jak alergiczny nieżyt nosa, astma lub atopia, biomarkery stresu oksydacyjnego są podwyższone.

W pierwszej, wymienionej pracy narażenie na zanieczyszczenie powietrza oceniano za pomocą wydychanego CO (eCO). Natomiast stres oksydacyjny oceniano na podstawie czterech parametrów mierzonych w ślinie: 8-hydrokso-2'-deoksyguanozyna (8-OHdG), dialdehyd malonowy (MDA), zredukowany glutation (GSH) oraz całkowitą zdolność antyoksydacyjną (TAC). Pomiary wykonano w czerwcu (niskie zanieczyszczenie powietrza) i listopadzie (podwyższone zanieczyszczenie powietrza). Zaobserwowano wyższe stężenia 8-OHdG, MDA oraz eCO w okresach dużego zanieczyszczenia powietrza. Stężenie TAC nie zmieniało się między wizytami. Stężenie GSH w ślinie zmniejszyło się w porównaniu między kolejnymi wizytami. Wykazano, że wydychany tlenek węgla (odzwierciedlający narażenie na zanieczyszczenie powietrza) korelował z markerami stresu oksydacyjnego.

W kolejnej pracy oceniano stres oksydacyjny we krwi obwodowej pacjentów z astmą i dopasowaną grupą kontrolną, stosując ostatnio opracowane monitorowanie tworzenia uszkodzonych białek w czasie rzeczywistym za pomocą testu z kwasem kumarynoborowym. Ta nowa metoda ma przewagę do metod zastosowanych w poprzedniej pracy, polegającą na tym, że znacznik fluorescencyjny łączy się z oksydowanymi białkami stechiometrycznie, a zatem wynik lepiej odzwierciedla uszkodzenia oksydacyjne. W przeprowadzonych pomiarach wykazano zwiększony ogólnoustrojowy stres oksydacyjny w astmie, odzwierciedlony przez 35% szybsze i 58% wyższe skumulowane wytwarzanie produktu fluorescencyjnego. Dynamika wytwarzania oksydowanych produktów korelowała odwrotnie z czynnością płuc, ale nie z ciężkością astmy lub histologicznymi miarami przebudowy dróg oddechowych. Wytwarzanie HP było dodatnio związane z wskaźnikami zapalnymi we krwi. Podsumowując, test z kwasem kumarynoborowym w czasie rzeczywistym wykazał zwiększoną ogólnoustrojową generację utlenionych białek w astmie. Ponadto był powiązany z biomarkerami stanu zapalnego, co sugeruje, że właściwa kontrola choroby może również prowadzić do zmniejszenia stresu oksydacyjnego.

3. Wpływ związków niekowalencyjnie wiążących się z DNA na strukturę chromatyny

Wojcik K, Zarebski M, Cossarizza A, Dobrucki J. Daunomycin, an antitumor DNA intercalator, influences histone-DNA interactions *Cancer Biol Ther*, Jun 2013;14(9)

Wojcik K, Dobrucki J. Interaction of a DNA intercalator DRAQ5, and a minor groove binder SYTO17, with chromatin in live cells - influence on chromatin organization and histone - DNA interactions. *Cytometry Part A* 2008;73(6):555-62.

W ramach tych prac badano wpływu związków niekowalencyjnie wiążących się z DNA w jądrach żywych komórek na strukturę chromatyny i jej rozkład w jądrze komórkowym oraz oddziaływanie białek histonowych z kwasami nukleinowymi. W doświadczeniach zastosowano metody mikroskopii fluorescencyjnej i konfokalnej, techniki immunofluorescencyjne oraz cytometrię przepływową. W eksperymentach wykorzystano komórki HeLa z histonami H1, H2B, H3 i H4 wyznakowanymi białkiem GFP (*green fluorescent protein*). Badano związki chemiczne należące do dwóch grup, różniących się mechanizmem wiązania z DNA – pierwszą stanowiły związki łączące się równolegle do zasad w DNA, a drugą wiążące się w małym rowku podwójnej helisy DNA. Do pierwszej grupy należały: daunomycyna – lek przeciwnowotworowy z grupy antybiotyków antracyklinowych; DRAQ5 - barwnik fluorescencyjny również należący do grupy antracyklin, oraz bromek etidiowy. Drugą grupę stanowiły – Syto17 (pochodna cyjanin) oraz Hoechst 33342.

Wykonane eksperymenty pokazały, że związki z grupy antracykliny powodują oddysocjowanie cząsteczek histonu H1 z chromatyny, a w wyższych stężeniach $>3\mu\text{M}$ także histonów korowych. Usunięcie histonów H1 z chromatyny żywych komórek prowadziło do dużych zmian wysokorzędowych struktur chromatyny i przestrzennego rozkładu chromatyny w jądrze, oraz do jej agregacji. Zaobserwowano również zależne od stężenia zahamowanie procesów replikacji i transkrypcji w komórkach traktowanych tymi związkami. Zatem zmiany oddziaływania histon-DNA wywołane przez lek mogą być istotnym elementem ciągle niewyjaśnionego mechanizmu cytotoksycznego działania daunomycyny. Barwniki wiążące się w małym rowku podwójnej helisy nie powodowały oddysocjowania histonów od DNA, ani zmian rozkładu chromatyny w jądrach badanych komórek. Zahamowanie procesów replikacji i transkrypcji obserwowano tylko po inkubacji komórek z dużymi stężeniami tych barwników (ponad $5\mu\text{M}$).

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

- a) Staż naukowy - 4 miesięczny pobyt w ramach Programu Sokrates-Erazmus w University of Amsterdam, Swammerdam Institute for Life Sciences, Holandia
- b) Dzięki działalności naukowej związanej z rejestrem POLVAS, nasz ośrodek został zaproszony do udziału w projekcie FAIRVASC - building registry interoperability to inform clinical care, który uzyskał finansowanie w konkursie 1st EJP RD Joint Transnational Call for Rare Diseases Research Project (JTC 2019) w ramach środków HORIZON 2020 – <https://fairvasc.eu>

Badania nad zapaleniem naczyń wymagają dużych ilości danych, aby móc uzyskać wiarygodne wnioski dotyczące optymalnego postępowania i leczenia. Z uwagi na rzadkie występowanie w/w chorób pojedyncze kraje europejskie dysponują jedynie niewielką liczbą chorych. Niezbędne jest zatem połączenie baz danych („rejestrów”) kilku krajów, aby zbudować zbiór danych o rozmiarze wystarczającym do przeprowadzenia wiarygodnych badań naukowych. FAIRVASC to projekt badawczy European Vasculitis Society (EUVAS) i RITA - Europejskiej Sieci referencyjnej, skupiających czołowych naukowców, klinicystów i organizacje pacjentów. FAIRVASC dzięki wykorzystaniu nowoczesnych technologii semantycznych pozwoli na scalenie rejestrów zapaleń naczyń w całej Europie w „jednolity europejski zbiór danych”, a tym samym otworzy drzwi do nowych badań nad tymi rzadkimi, nabytymi

chorobami o groźnym dla zdrowia i życia chorego przebiegu. Co ważne, prawne i etyczne aspekty takiej międzynarodowej wymiany danych mają wysoki priorytet - a dedykowany zespół prawny zapewni, że wszystkie działania są zgodne z GDPR i innymi przepisami, podczas gdy główna europejska organizacja pacjentów z zapaleniami naczyń będzie dbać by prawa pacjentów były szanowane. Dzięki projektowi FAIRVASC ten duży nowy europejski zbiór danych będzie analizowany w celu identyfikacji cech (markerów genetycznych, cech fizycznych, itp.), które pozwolą przewidzieć, jak rozwinie się choroba i jakie będą główne zagrożenia dla zdrowia poszczególnych osób. Markery te mogą w przyszłości zostać przekształcone w nowe testy, które pomogą lekarzom wybrać najlepsze, indywidualne sposoby leczenia.

- c) Wieloletnie doświadczenie i stworzenie ogólnopolskiego rejestru układowych zapaleń naczyń POLVAS, umożliwiło aplikację Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie do członkostwa w Europejskiej Sieci Referencyjnej RITA (<https://ern-rita.org/>) – w 12.2021 wniosek został pozytywnie rozpatrzony, a ja jestem jednym z przedstawicieli jednostki w ERN RITA.
- d) W latach 2020-2022 brałem udział w pracach *EUVAS Vasculitis Registry Working Group* mających na celu zdefiniowanie modelowego zakresu danych gromadzonych w rejestrze układowych zapaleń naczyń, który byłby wzorcem dla nowopowstających rejestrów europejskich. Jest to szczególnie istotne w kontekście faktu, że zapalenia naczyń to choroby rzadkie i współpraca międzynarodowa jest jedynym sposobem zgromadzenia odpowiedniej liczby przypadków. Zatem zbieranie danych wg jednego zdefiniowanego schematu jest kluczowe dla prowadzenia badań na tych połączonych zbiorach danych.
- e) Prace z zakresu nanokomunikacji doprowadziły z inicjatywy dr Pawła Kułakowskiego z Katedry Telekomunikacji AGH do powstania nieformalnej międzynarodowej interdyscyplinarnej grupy badawczej w skład, której wchodzi:
 - R. Asorey-Cacheda, Department of Information and Communication Technologies, Universidad Politecnica de Cartagena, Hiszpania
 - L.M. Correia, IST/INESC-ID/INOV, University of Lisbon, Lisbon, Portugalia
 - C. Garcia-Pardo, Institute of Telecommunications and Multimedia Applications (iTEAM), Universitat Politecnica de Valencia, Valencia, Hiszpania
 - K. Turbic, Institute for Communication Technologies and Embedded Systems (ICE), RWTH Aachen University, Niemcy

P. Kulakowski , Institute of Telecommunications, AGH, Krakow, Polska

Współpraca doprowadziła do zaproponowania globalnej architektura sieciowej systemu do diagnostyki i leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Proponowany system oparty jest na biosensorach do wykrywania niedrożności tętnic i bio-aktywatorów uwalniających odpowiednie leki. Z systemu może korzystać osoba prowadząc aktywne życie, a zastosowane elementy zapewniają dwukierunkową komunikację z personelem medycznym poprzez nanowężły krążące w krwiobiegu tworząc wewnątrz ciała sieć obszarową. W pracy przedstawiono analizę modelu do obliczania wymaganej liczby nanowęzłów do wykrycia zaburzeń przepływu krwi w tętnicach i prawdopodobieństwo aktywacji bio-aktywatorów. Efektem tych prac jest publikacja Bridging Nano- and Body Area Networks: A Full Architecture for Cardiovascular Health Applications zgłoszona do czasopisma IEEE Internet of Things Journal – przyjęta do publikacji.

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

Działalność dydaktyczna:

Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński:

- Biofizyka Komórki – kurs dla studentów kierunku Biofizyka
- Biologia i Inżynieria Komórki dla kierunku Biofizyka
- Podstawy biologii dla biofizyków
- Inżynieria komórki dla studentów kierunku Biotechnologia
- Mikroskopia Fluorescencyjna i Konfokalna
- Biofizyka – seminaria dla studentów kierunku chemia biologiczna
- Współczesne metody obserwacji komórek
- Metody molekularne w biologii

Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego:

- Propedeutyka Interny – dla studentów kierunku lekarskiego i kierunku pielęgniarstwo oraz studentów medycyny Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców CMUJ
- Alergologia i Immunologia – dla studentów medycyny Wydziału Lekarskiego i Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców CMUJ
- Angiologia - dla studentów medycyny Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców CMUJ

W latach 2016-2019 byłem opiekunem i koordynatorem Studenckiego Koła Naukowego przy Oddziale Alergii i Immunologii, II Katedry Chorób Wewnętrznych UJ CM im. Prof. Andrzeja Szczeklika

Działalność organizacyjna:

Organizacja cyklicznych spotkań konsorcjum POLVAS

Koordynacja działań mających na celu powstanie i działalność konsorcjum POLVAS

– przygotowanie i uzgodnienie zapisów umowy konsorcjum,

- przygotowanie wniosku i uzyskanie zgody Głównego Inspektora Ochrony Danych Osobowych na prowadzenie rejestru chorych z układowymi zapaleniami naczyń przez konsorcjum POLVAS

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


.....
(podpis wnioskodawcy)