



Autoreferat

Dr n. med. Justyna Dorf

Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok 2023

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: Justyna Dorf

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

2012r. – uzyskanie **tytułu magistra na kierunku Analityka Medyczna** Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na podstawie pracy magisterskiej: „*Ocena aktywności dehydrogenazy alkoholowej (ADH) i jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej (ALDH) w surowicy pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki*”

Promotor pracy magisterskiej: dr hab. Wojciech Jelski, Zakład Diagnostyki Biochemicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

2012r. – uzyskanie **prawa wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego** wydanego przez Krajową Izbę Diagnostów Laboratoryjnych (nr PWZDL: 12300)

2016r. – ukończenie studiów doktoranckich na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; uzyskanie **stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna** na podstawie rozprawy doktorskiej: „*Ocena ekspresji białek regulatorowych cyklu komórkowego w zmianach przedrakowych zewnątrzwydzielniczej części trzustki*”

Promotor w przewodzie doktorskim: prof. dr hab. Andrzej Kemon, Zakład Patomorfologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Promotor pomocniczy: dr n. med. Anna Pryczynicz, Zakład Patomorfologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

2018r. – uzyskanie **tytułu specjalisty w dziedzinie laboratoryjna diagnostyka medyczna** uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie Laboratoryjna Diagnostyka Medyczna po zrealizowaniu 4-letniego programu specjalizacji pod kierownictwem dr hab. med. Wojciecha Jelskiego i złożeniu Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego Diagnostów Laboratoryjnych

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

01.12.2015-30.09.2016 – *starszy technik* w I Klinice Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

01.10.2016-30.09.2017 – *starszy technik* w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

01.10.2017-30.09.2018 – *asystent* w Zakładzie Fizjologii na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

01.10.2018-28.02.2020 – *asystent badawczo-dydaktyczny* w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

01.03.2020-do chwili obecnej – *adiunkt badawczo-dydaktyczny* w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

4. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach poza naukowych

01.11.2012-31.10.2015 – *praca w ramach wolontariatu jako diagnosta laboratoryjny* w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

01.11.2018-do chwili obecnej – *starszy asystent* w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku; Kierownik Pracowni Immunoserologii

5. 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.)

Osiągnięcie naukowe pod tytułem ***Homeostaza redoks u pacjentów z rakiem jelita grubego***, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stanowi cykl sześciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

We wszystkich pracach jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem.

5.1. Prace stanowiące osiągnięcie naukowe:

- 1) Zińczuk Justyna, Maciejczyk Mateusz, Zaręba Konrad, Romaniuk Wioletta, Markowski Adam, Kędra Bogusław, Zalewska Anna, Pryczynicz Anna, Matowicka-Karna Joanna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna.** *Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement?* Biomolecules 2019: 9, 10, Article ID 637, 17pp.
Praca oryginalna, **IF: 4.082 MEiN: 100.000.**

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zebraniu materiału do badań, wykonaniu oznaczeń laboratoryjnych, analizie i opracowaniu wyników, przeglądzie literatury, pozyskaniu funduszy i zarządzaniu projektem, przygotowaniu i zatwierdzeniu manuskryptu (tabele, ryciny, first draft i akceptacja końcowej wersji) oraz przygotowaniu odpowiedzi na recenzje (autor korespondencyjny). Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- 2) Zińczuk Justyna, Maciejczyk Mateusz, Zaręba Konrad, Pryczynicz Anna, Dymicka-Piekarska Wioletta, Kamińska Joanna, Koper-Lenkiewicz Olga Martyna, Matowicka-Karna Joanna, Kędra Bogusław, Zalewska Anna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna.** *Pro-oxidant enzymes, redox balance and oxidative damage to proteins, lipids and DNA in colorectal cancer tissue. Is oxidative stress dependent on tumour budding and inflammatory infiltration?* Cancers (Basel) 2020: 12, 6, 20 pp., Article ID 1636.
Praca oryginalna, **IF: 6.639 MEiN: 140.000.**

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zebraniu materiału do badań, wykonaniu oznaczeń laboratoryjnych, analizie i opracowaniu wyników, przeglądzie literatury, pozyskaniu funduszy i zarządzaniu projektem, przygotowaniu i zatwierdzeniu manuskryptu (tabele, ryciny, first draft i akceptacja końcowej wersji) oraz przygotowaniu odpowiedzi na recenzje (autor korespondencyjny). Mój udział procentowy szacuję na 65%.

- 3) **Zińczuk Justyna**, Zaręba Konrad, Kamińska Joanna, Koper-Lenkiewicz Olga Martyna, Dymicka-Piekarska Violetta, Pryczynicz Anna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna, Kędra Bogusław, Matowicka-Karna Joanna, Żendzian-Piotrowska Małgorzata, Zalewska Anna, Maciejczyk Mateusz. *Association of tumour microenvironment with protein glycooxidation, DNA damage, and nitrosative stress in colorectal cancer*. *Cancer Management and Research* 2021 Aug 12;13:6329-6348. doi: 10.2147/CMAR.S314940.
Praca oryginalna, **IF: 3.602 MEiN: 140.000**.

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zebraniu materiału do badań, wykonaniu oznaczeń laboratoryjnych, analizie i opracowaniu wyników, przeglądzie literatury, pozyskaniu funduszy i zarządzaniu projektem, przygotowaniu i zatwierdzeniu manuskryptu (tabele, ryciny, first draft i akceptacja końcowej wersji) oraz przygotowaniu odpowiedzi na recenzje (autor korespondencyjny). Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- 4) **Dorf Justyna**, Zaręba Konrad, Matowicka-Karna Joanna, Pryczynicz Anna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna, Zalewska Anna, Maciejczyk Mateusz. *May the nitrosative and carbonyl stress promote inflammation in patients with colorectal cancer?* *Journal of Inflammation Research* 2022 Aug 11;15:4585-4600. doi: 10.2147/JIR.S374387.
Praca oryginalna, **IF: 4.631 MEiN: 140.000**

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zebraniu materiału do badań, wykonaniu oznaczeń laboratoryjnych, analizie i opracowaniu wyników, przeglądzie literatury, pozyskaniu funduszy i zarządzaniu projektem, przygotowaniu i zatwierdzeniu manuskryptu (tabele, ryciny, first draft i akceptacja końcowej wersji) oraz przygotowaniu odpowiedzi na recenzje (autor korespondencyjny). Mój udział procentowy szacuję na 80%.

5.2. Analiza bibliometryczna osiągnięcia habilitacyjnego:

- Łączny IF prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi: **18.954**.
- Łączna punktacja MEiN prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi **520.000** (zgodnie z obowiązującym od 2021 roku wykazem ministerialnym czasopism)

Wszystkie prace stanowiące osiągnięcie naukowe są przypisane do dziedziny **nauk medycznych i nauk o zdrowiu**, dyscypliny **nauki medyczne**.

PDF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie znajdują się w Załącznikach nr 5 a-d i 6 a-d.

5.3. Omówienie celu naukowego osiągnięcia

Badania składające się na cykl publikacji stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe dotyczą oceny zaburzeń równowagi oksydo-redukcyjnej u pacjentów z rakiem jelita grubego. Ich

celem była **ocena wpływu procesu nowotworzenia na równowagę redoks, jak również poszukiwanie nowych, nieinwazyjnych biomarkerów przydatnych we wczesnej diagnostyce nowotworów jelita grubego**. W swoich badaniach dokonałam oceny enzymatycznej i nieenzymatycznej bariery antyoksydacyjnej, procesów utleniania lipidów, białek i kwasów nukleinowych oraz stresu nitrozacyjnego i karbonylowego w osoczu/surowicy/tkance prawidłowej i zmienionej nowotworowo u pacjentów z nowotworami jelita grubego. Porównałam homeostazę redoks u pacjentów z nowotworami w zależności od wybranych parametrów histopatologicznych m. in. stopnia zaawansowania nowotworu, wielkości czy lokalizacji nowotworu, jak również składowych mikrośrodowiska guza. Oceeniłam również przydatność diagnostyczną biomarkerów redoks w diagnostyce raka jelita grubego.

Wstęp

Według najnowszych opracowań WHO (ang. World Health Organization), choroby nowotworowe wciąż pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów i są klasyfikowane na 2. miejscu pod względem śmiertelności, zaraz po chorobach układu sercowo-naczyniowego. Nowotwory przewodu pokarmowego należą do najczęstszych i najbardziej agresywnych typów nowotworów. Według bazy danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer – IARC) w 2018r. nowotwory przewodu pokarmowego stanowiły 26,3% wszystkich nowotworów, a odsetek zgonów wynosił 35,4%. Do najbardziej agresywnych i najgorzej rokujących nowotworów przewodu pokarmowego należy między innymi rak jelita grubego (RJG). Dane statystyczne opracowane przez GLOBOCAN (ang. Global Cancer Observatory) w 2020r. klasyfikują raka jelita grubego na 3. miejscu pod względem zachorowalności i 2. pod względem śmiertelności. GLOBOCAN przewiduje, że liczba zachorowań na raka jelita grubego zwiększy się z ponad 20 milionów w 2020r. do 30,7 miliona w 2040r. Pomimo wdrożenia programów badań przesiewowych tj. kolonoskopii czy badania krwi utajonej w kale, średni czas przeżycia chorych z nowotworami jelita grubego nie uległ znaczącej poprawie. Spowodowane jest to głównie niechęcią pacjentów do wykonywania badań, które są procedurami inwazyjnymi i powodują duży dyskomfort osoby badanej. Wczesne wykrycie i leczenie nowotworów mogłoby zapobiec ich dalszej progresji do raka inwazyjnego, a tym samym znacznie zmniejszyć odsetek śmiertelności pacjentów. Dlatego istotne jest poznanie biologii nowotworów jelita grubego i poszukiwanie nowych biomarkerów diagnostycznych umożliwiających wykrycie raka już we wczesnym stadium. Chociaż patogeneza chorób nowotworowych jest bardzo złożona i wciąż niejasna, nadzieję niosą badania z ostatnich lat, które podkreślają rolę stresu oksydacyjnego (SO) i nitrozacyjnego (SN) w procesie transformacji nowotworowej. Stres oksydacyjny i nitrozacyjny jest definiowany jako brak równowagi pomiędzy produkcją reaktywnych form tlenu (RFT) i azotu (RFA) a skutecznością enzymatycznej i nieenzymatycznej ochrony antyoksydacyjnej. Nadprodukcja RFT i RFA w przewodzie pokarmowym może być skutkiem ekspozycji na czynniki takie jak palenie tytoniu, stres, alkohol, zażywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a także czynniki związane ze stylem życia, dietą (wysokotłuszczowa i wysokowęglowodanowa) i dysbiozą, które również mają związek z rozwojem raka jelita grubego. Zaobserwowano, że komórki rakowe rosnące w środowisku o niskiej zawartości tlenu mają zdolność zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu i azotu, co jest odpowiedzią na niedotlenienie. Nadprodukcja RFT i RFA prowadzi do utleniania składników komórkowych – białek, lipidów oraz kwasów nukleinowych. Utlenianie białek skutkuje powstaniem cytotoksycznych produktów, takich jak: zaawansowane produkty utleniania białek (AOPP), albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA) czy grupy tiolowe. Te utlenione białka gromadzą się w komórkach i hamują aktywność proteasomów, zwiększając w ten sposób akumulację nieprawidłowo sfałdowanych/uszkodzonych białek i powodując dalsze zmiany strukturalne

i funkcjonalne organelli komórkowych. Oznaką stresu oksydacyjnego jest także proces peroksydacji lipidów (utlenianie kwasów tłuszczowych i węglowodanów tworzących fosfolipidy i glikolipidy błon komórkowych), co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia błon komórkowych przez RFT. Utlenianie błon komórkowych może prowadzić do rozregulowania błonowego transportu jonów i metabolitów oraz międzykomórkowych szlaków sygnałowych. Ponadto, wskazuje się na bezpośredni związek pomiędzy utlenianiem i degradacją błon komórkowych a procesem karcynogenezy. Markerami utleniania lipidów są między innymi 4-hydroksynonenal (4-HNE), 8-izoprostany (8-izoP), wodoronadtlenki lipidów (LOOH) czy dialdehyd malonowy (MDA). Wiadomo, że stres oksydacyjny i nitrozacyjny poprzez liczne zmiany genetyczne (uszkodzenia DNA i niestabilność genomu) oraz zaburzenia w sygnalizacji komórkowej przyczynia się do upośledzenia homeostazy komórki. Może to mieć wpływ na mikrośrodowisko guza nowotworowego i jego wzrost. Nadprodukcja wolnych rodników może aktywować szlaki sygnałowe tj. JAK-STAT (ang. the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription), NF- κ B (ang. Nuclear Factor kappa B), czy MAPK (ang. Mitogen-Activated Protein Kinases), które poprzez nasilenie ekspresji prozapalnych enzymów i indukcję produkcji mediatorów prozapalnych (np. interleukina 1 β – IL-1 β lub czynnik martwicy nowotworu α – TNF- α) uczestniczą w rozwoju stanu zapalnego. Z kolei, TNF- α pochodzący z aktywowanych makrofagów i limfocytów T może inicjować karcynogenezę poprzez indukowanie uszkodzeń DNA. Aby ochronić komórki przed atakiem wolnych rodników tlenowych/azotowych organizm wykształcił system obrony antyoksydacyjnej, do którego należą dwa mechanizmy: enzymatyczny i nieenzymatyczny. System antyoksydacyjny neutralizuje wolne rodniki, opóźnia lub hamuje reakcje łańcuchowe RFT/RFA oraz chroni komórki przed ich toksycznym działaniem. Do najważniejszych antyoksydantów niskocząsteczkowych we krwi należą: witamina C, witamina E, glutation (GSH), kwas moczowy (UA) oraz enzymy białkowe uczestniczące w mechanizmach antyoksydacyjnych i naprawczych takie jak katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GPx), dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) i reduktaza glutationowa (GR). Sugeruje się, że suplementacja antyoksydantami może poprawić kondycję chorych, ochronić przed szkodliwym działaniem radio- i chemioterapii jak również zmniejszyć zachorowalność na nowotwory. Obserwacje te wciąż wymagają jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Duża liczba zachorowań i duży odsetek zgonów z powodu raka jelita grubego powoduje konieczność zgłębiania jego biologii, co może skutkować opracowaniem nowych, skuteczniejszych metod leczenia, które znacząco zredukują śmiertelność oraz wpłyną na poprawę komfortu życia pacjentów z nowotworami. Dlatego też, w swoich badaniach oceniłam równowagę redoks u pacjentów z nowotworami jelita grubego. Dotychczas nie wyjaśniono zależności pomiędzy parametrami redoks a histopatologicznymi cechami nowotworu i mikrośrodowiska guza nowotworowego dlatego podjęłam się oceny tych parametrów w odniesieniu do wybranych parametrów klinicznych i histopatologicznych (wiek, płeć pacjenta, wielkość i lokalizacja guza nowotworowego, typ histologiczny, głębokość naciekania nowotworu, obecność przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych, obecność angioinwazji czy neuroinwazji), mikrośrodowiska guza nowotworowego (obecność nacieku zapalnego we froncie inwazji i centrum guza nowotworowego, pączkowanie guza – „tumour budding”, słabo zróżnicowane klastry (PDC – ang. poorly differentiated clusters), obszary o słabo zróżnicowanych komponentach (APDC – ang. areas of poorly differentiated components) czy poziomu markerów nowotworowych tj. CEA (ang. carcinoembryonic antygen), CA19-9 (ang. cancer antigen 19-9) czy CA72-4 (ang. cancer antigen 72-4). Z uwagi na fakt, iż istnieje niewielka liczba prac oceniających homeostazę redoks w odniesieniu do parametrów klinicznych, histopatologicznych, laboratoryjnych czy mikrośrodowiska guza nowotworowego, a przedstawione w nich dane są niejasne, uznałam za uzasadnione przeprowadzenie badań w tym zakresie.

Ponadto, w ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania zastosowaniem biomarkerów redoks w diagnostyce różnych chorób ogólnoustrojowych. Ich przydatność wykazano m.in. w diagnostyce otyłości, insulinooporności, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, demencji, jak również w raku jajnika czy piersi. Dlatego też, podjęłam się oceny przydatności klinicznej wybranych osoczowych/surowicznych biomarkerów redoks u pacjentów z rakiem jelita grubego.

Cel badań

Celem przeprowadzonych przeze mnie badań była ocena bariery antyoksydacyjnej oraz stresu oksydacyjnego, nitrozacyjnego, karbonylowego u pacjentów z nowotworami jelita grubego a także poszukiwanie nowych, nieinwazyjnych biomarkerów w diagnostyce raka jelita grubego.

Cele szczegółowe badań obejmowały:

1. Ocenę enzymatycznej i nieenzymatycznej bariery antyoksydacyjnej, całkowitego potencjału antyoksydacyjnego, statusu redoks, procesów utleniania lipidów, białek i kwasów nukleinowych, jak również ocenę stresu nitrozacyjnego i karbonylowego w osoczu/surowicy pacjentów z nowotworami jelita grubego.
2. Porównanie homeostazy redoks pomiędzy pacjentami z nowotworami jelita grubego a grupą osób zdrowych.
3. Porównanie homeostazy redoks w zależności od wieku, płci, wielkości i lokalizacji guza nowotworowego, typu histologicznego, głębokości naciekania nowotworu, obecności przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych, obecności angioinwazji, neuroinwazji, mikrośrodowiska guza nowotworowego (obecność nacieku zapalnego we froncie inwazji i centrum guza nowotworowego, pączkowanie guza – „tumour budding”, słabo zróżnicowane klastry (PDC), obszary o słabo zróżnicowanych komponentach – (APDC) czy poziomu markerów nowotworowych tj. CEA, CA19-9 czy CA72-4.
4. Ocenę przydatności diagnostycznej wybranych parametrów stresu oksydacyjnego, nitrozacyjnego, produktów uszkodzeń oksydacyjnych białek, lipidów i kwasów nukleinowych w diagnostyce raka jelita grubego.

W surowicy/osoczu pacjentów z nowotworami jelita grubego oznaczyłam:

- **aktywność antyoksydantów enzymatycznych** (CAT – katalaza; GPx – peroksydaza glutationowa; GR – reduktaza glutationowa; SOD – dysmutaza ponadtlenkowa)
- **stężenie przeciwutleniaczy nieenzymatycznych** (UA – kwas moczowy; GSH – zredukowany glutation; GSSG – glutation utleniony),
- **status redoks** (TAC – całkowity potencjał antyoksydacyjny; FRAP – zdolność redukowania jonów żelaza; TOS – całkowity status oksydacyjny; OSI – indeks stresu oksydacyjnego)
- **zawartość produktów oksydacyjnych uszkodzeń lipidów** (4-HNE – 4-hydroksynonenal; 8-izoP – 8-izoprostany; LOOH – wodoronadtlenki lipidów; MDA – dialdehyd malonowy)
- **zawartość produktów oksydacyjnych uszkodzeń białek** (AOPP – zaawansowane produkty utleniania białek; IMA – albumina modyfikowana niedokrwieniem; grupy tiolowe)
- **markery stresu nitrozacyjnego** (NO – tlenek azotu; ONOO⁻ – nadtlenoazotyn; nitrotyrozyna; S-nitrozotiole)
- **markery stresu karbonylowego** (amyloid; AGE – zaawansowane produkty końcowej glikacji białek; dityrozyna; kynurenina; N-formylkynurenina; produkty Amadori; tryptofan).

Omówienie poszczególnych publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

- 1) **Zińczuk Justyna***, Maciejczyk Mateusz, Zaręba Konrad, Romaniuk Wioletta, Markowski Adam, Kędra Bogusław, Zalewska Anna, Pryczynicz Anna, Matowicka-Karna Joanna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna. *Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement?* Biomolecules 2019: 9, 10, Article ID 637, 17pp.
Impact Factor: 4.082, Punktacja MEiN: 100.000.

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów, klasyfikowanym na trzecim miejscu pod względem częstości występowania wśród wszystkich nowotworów na świecie. Niezwykle istotne znaczenie ma wczesne wykrycie nowotworu, ponieważ 5-letni względny wskaźnik przeżycia chorych na raka jelita grubego w I stadium zaawansowania wynosi około 92%, podczas gdy w stadium IV (z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych i narządów odległych) wynosi poniżej 10%. Rak jelita grubego jest wynikiem wielu zdarzeń genetycznych. Niemniej jednak większość przypadków RJG rozwija się w wyniku szlaku niestabilności chromosomalnej (CIN – ang. chromosomal instability), który cechuje się defektami w segregacji chromosomów, stabilności telomerów i odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Jednym z najważniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za uszkodzenia DNA jest stres oksydacyjny. Stres oksydacyjny może brać udział w rozwoju nowotworów złośliwych poprzez mutacje genetyczne, hamowanie apoptozy oraz promowanie proliferacji, różnicowania i migracji komórek nowotworowych. Wciąż niewiele wiadomo na temat przydatności diagnostycznej parametrów stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego u pacjentów z rakiem jelita grubego. W żadnym badaniu nie zmierzono również całkowitej zdolności antyoksydacyjnej/utleniającej u pacjentów z RJG. Dlatego celem niniejszej pracy była ocena statusu redoks, enzymatycznych i nieenzymatycznych przeciwutleniaczy oraz uszkodzeń oksydacyjnych białek i lipidów u pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do grupy osób zdrowych. Oceńłam również przydatność diagnostyczną parametrów stresu oksydacyjnego za pomocą analizy krzywej ROC (ang. receiver operating characteristic) (**Publikacja B.13**).

Zaobserwowałam, iż aktywność SOD była istotnie wyższa w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu z grupą kontrolną, co może wskazywać na odpowiedź adaptacyjną na zwiększoną produkcję RFT u chorych na RJG. Ponadto, zaobserwowałam istotnie wyższe stężenie kwasu moczowego w grupie badanej, najważniejszego nieenzymatycznego przeciwutleniacza osocza. Powszechnie wiadomo, że wzmocnienie bariery antyoksydacyjnej jest podstawowym mechanizmem chroniącym organizm przed wzmożoną produkcją wolnych rodników i związanym z tym stresem oksydacyjnym. U pacjentów z RJG nadprodukcja RFT może następować wskutek zmian w funkcji mitochondriów i metabolizmie energetycznym, jak również inaktywacji enzymów antyoksydacyjnych podczas powstawania guza nowotworowego. Aktywność/stężenie pozostałych ocenianych antyoksydantów enzymatycznych (CAT, GR, GPx) i nieenzymatycznych (GSH) było istotnie niższe u pacjentów z RJG w porównaniu z osobami zdrowymi. Wskazuje to, że rezerwy przeciwutleniaczy mogą zostać wyczerpane u pacjentów z RJG, co predysponuje do zaburzeń równowagi redoks, a tym samym uszkodzeń oksydacyjnych. Tkanka nowotworowa jelita grubego wytwarza duże ilości nadtlenu wodoru (H_2O_2), który może przechodzić przez błonę komórkową i w obecności jonów metali przejściowych (np. Cu^{2+} i Fe^{2+}) przekształcać się w rodnik hydroksylowy. Rodnik hydroksylowy ma bardzo wysoką reaktywność biologiczną i niszczy makrocząsteczki (białka, lipidy) oraz struktury komórkowe. Ponadto, H_2O_2 może również reagować z anionem ponadtlenkowym w reakcji Habera-Weissa, co dodatkowo nasila powstawanie rodników hydroksylowych. Nic więc dziwnego, że zaobserwowałam zmniejszoną aktywność GPx i CAT,

enzymów odpowiedzialnych za eliminację nadtlenu wodoru. Dodatkowo, można przypuszczać, że wolne rodniki mogą inaktywować enzymy antyoksydacyjne poprzez swoją modyfikację strukturalną i ostatecznie doprowadzić do zmniejszenia aktywności CAT, GPx i GR. Enzymatyczne i nieenzymatyczne przeciwutleniacze ściśle ze sobą współpracują co powoduje, że niezwykle trudno jest ocenić status redoks jedynie na podstawie oceny poszczególnych przeciwutleniaczy z osobna. Dlatego w swojej pracy dokonałam oceny markerów charakteryzujących wypadkową zdolność antyoksydacyjną (TAC, FRAP, TOS, OSI) u chorych na raka jelita grubego. TAC i FRAP odzwierciedlają całkowitą zawartość przeciwutleniaczy, podczas gdy TOS jest sumą wszystkich utleniaczy zawartych w próbce. Zaobserwowałam niższe wartości TAC i FRAP u pacjentów z RJG, co świadczy o osłabieniu bariery antyoksydacyjnej wskutek nadprodukcji wolnych rodników (\uparrow TOS u pacjentów z RJG). Ponadto, wskaźnik stresu oksydacyjnego (OSI) był istotnie wyższy u chorych na raka jelita grubego. Powszechnie wiadomo, że OSI dostarcza więcej informacji o interakcjach między utleniaczami a zmiataczami RFT. Dlatego podwyższony poziom OSI u pacjentów z RJG sugeruje, że procesy utleniania przeważają nad ochroną antyoksydacyjną. Ze względu na przesunięcie równowagi redoks w stronę procesów utleniania, pacjenci z RJG są szczególnie wrażliwi na stres oksydacyjny i uszkodzenia oksydacyjne. Jak opisałam powyżej, wzmożona produkcja H_2O_2 może być główną przyczyną przesunięcia równowagi redoks u pacjentów z RJG. Nadprodukcja RFT wzrasta wraz z progresją nowotworu i powoduje peroksydację lipidów oraz uszkodzenia oksydacyjne białek. W niniejszym badaniu poziom MDA był istotnie wyższy u pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej. MDA, końcowy produkt lipoperoksydacji jest wysoce elektrofilową cząsteczką, która reaguje z kwasami nukleinowymi, a produkty utleniania MDA-DNA mają właściwości promutagenne i indukują mutacje w onkogenach/genach supresorowych nowotworów ludzkich. Nadprodukcja RFT u pacjentów z RJG prowadzi również do uszkodzeń oksydacyjnych białek. W tym badaniu zawartość AGE i AOPP była istotnie wyższa u chorych na raka jelita grubego w porównaniu z grupą kontrolną. Fakt ten nie jest zaskakujący, ponieważ zmodyfikowane oksydacyjnie białka mają tendencję do tworzenia agregatów odpornych na degradację przez enzymy proteolityczne co sprzyja gromadzeniu się zmienionych białek w komórkach i prowadzi do stopniowej utraty ich struktury i funkcji biologicznych. Wskazuje to, że zaburzenia procesów rozpadu białek są zaangażowane w progresję nowotworu. Pomimo rozwoju metod diagnostycznych służących do wykrywania raka jelita grubego, nie odkryto jeszcze idealnego nieinwazyjnego biomarkera RJG. Najczęściej ocenianym markerem jest antygen rakowo-płodowy (CEA), jednakże jego czułość w wykrywaniu zmian nowotworowych w jelicie grubym wynosi zaledwie 40–75%. Dlatego w swojej pracy oceniałam przydatność diagnostyczną biomarkerów redoks w rozpoznawaniu raka jelita grubego. Wykazałam, że wszystkie oceniane parametry cechowały się wysokimi wartościami pola pod krzywą ROC (AUC – ang. area under curve) i z wysoką czułością i swoistością różnicując pacjentów z RJG od osób zdrowych. Ponadto, katalaza okazała się przydatna w różnicowaniu pacjentów z RJG z brakiem i obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych, podczas gdy MDA wykazało wysoką wartość AUC w różnicowaniu grupy chorych na RJG w stadium pT2 inwazji nowotworu od chorych w stadium pT3. Uzyskanie przeze mnie wyniki sugerują, że peroksydacja lipidów u pacjentów z RJG zwiększa się wraz ze wzrostem głębokości naciekania nowotworu. Różnice między obiema grupami mogą być związane z wysokim potencjałem cytotoksycznym MDA. Jest prawdopodobne, że cytotoksyczność MDA wzrasta wraz z zaawansowaniem nowotworu, co może wskazywać, że MDA może być zaangażowany we wzrost nowotworu. Cechy nowotworu, takie jak stan węzłów chłonnych (pN) czy głębokość naciekania guza pierwotnego (pT), są najważniejszymi czynnikami prognostycznymi wznowy miejscowej i przerzutów odległych u chorych na nowotwory. Odkrycie nowych biomarkerów umożliwiających ich oznaczanie w próbkach surowicy/osocza może być pomocne

w diagnostyce przedoperacyjnej i umożliwiłoby nieinwazyjną ocenę zaawansowania nowotworu, ułatwiając tym samym wybór odpowiedniego leczenia i poprawę przeżywalności pacjentów z RJG.

Na podstawie przeprowadzonych badań dowiodłam, że **rak jelita grubego jest związany z enzymatycznym i nieenzymatycznym zaburzeniem równowagi redoks, jak również zwiększonymi uszkodzeniami oksydacyjnymi białek i lipidów. CAT i MDA mogą być potencjalnymi nieinwazyjnymi biomarkerami wskazującymi na głębokość inwazji guza lub obecność przerzutów do węzłów chłonnych. Ponieważ u chorych na raka jelita grubego bariera antyoksydacyjna jest wyraźnie obniżona, należy w tej grupie rozważyć suplementację antyoksydantami.**

- 2) **Zińczuk Justyna***, Maciejczyk Mateusz, Zaręba Konrad, Pryczynicz Anna, Dymicka-Piekarska Violetta, Kamińska Joanna, Koper-Lenkiewicz Olga Martyna, Matowicka-Karna Joanna, Kędra Bogusław, Zalewska Anna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna. *Pro-oxidant enzymes, redox balance and oxidative damage to proteins, lipids and DNA in colorectal cancer tissue. Is oxidative stress dependent on tumour budding and inflammatory infiltration?* Cancers (Basel) 2020; 12, 6, 20 pp., Article ID 1636.

Impact Factor: 6.639, Punkcja MEiN: 140.000.

Z badań przeprowadzonych w ostatnich latach wynika, że zaburzenia homeostazy redoks odgrywają istotną rolę w procesie transformacji nowotworowej. Wykazano, że stres oksydacyjny wpływa na rozwój raka, prowadząc do niewrażliwości komórek nowotworowych na sygnały antyproliferacyjne i apoptozę oraz modyfikację inwazji i migracji komórek nowotworowych poprzez mechanizmy epigenetyczne i metaboliczne. Reaktywne formy tlenu biorą udział w angiogenezie poprzez uwalnianie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – vascular endothelial growth factor) i angiopoetyny. Odkryto także, że RFT mogą modulować mikrośrodowisko guza odpowiedzialne za agresywność i rozprzestrzenianie się przerzutów. Jednak dokładny mechanizm stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych RJG pozostaje nieznanym. Dlatego celem pracy była ocena aktywności enzymów prooksydacyjnych, statusu redoks, enzymatycznych i nieenzymatycznych antyoksydantów oraz uszkodzeń oksydacyjnych białek, lipidów i DNA w tkance nowotworowej jelita grubego w porównaniu z prawidłową błoną śluzową. Oceeniłam również parametry redoks u pacjentów z RJG w odniesieniu do parametrów histopatologicznych związanych z mikrośrodowiskiem guza, takich jak pączkowanie guza („tumour budding”) czy nacieki zapalne (**Publikacja B.16**).

W pracy oceniłam między innymi aktywność enzymów pro-oksydacyjnych – oksydazy NADPH i oksydazy ksantynowej, które są wewnątrzkomórkowym źródłem RFT. Zwiększona aktywność NOX w komórkach tworzy środowisko prooksydacyjne, promując w ten sposób niestabilność genomową i przebudowę tkanek nowotworowych. Drugi enzym prooksydacyjny, XO, bierze udział w konwersji hipoksantyny i ksantyny do kwasu moczowego, a jako produkt uboczny generuje również rodniki nadtlenkowe i nadtlenek wodoru. Dodatkowo, XO zwiększa ekspresję HIF-1 α i aktywuje szlak NF- κ B, który promuje stan zapalny i progresję raka. Dlatego nie dziwi fakt, że zaobserwowałam zwiększoną aktywność NOX i XO w tkance raka jelita grubego w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej jelita. Aktywność NOX była także istotnie wyższa u pacjentów z gruczolakorakiem w porównaniu z gruczolakorakiem śluzowym. Wyższą aktywność XO zaobserwowano u pacjentów z umiarkowanym i silnym naciekiem zapalnym w porównaniu do braku i słabego nacieku obserwowanego we froncie inwazji nowotworu. Sugeruje to, że zwiększona aktywność enzymów prooksydacyjnych może nasilać procesy zapalne i prowadzić do transformacji nowotworowej. Zatem mogą one indukować zmiany fenotypu komórek nowotworowych, wpływając

na procesy proliferacji lub umożliwiając ucieczkę guza spod nadzoru immunologicznego. Oceeniłam także aktywność enzymów antyoksydacyjnych tj. SOD, CAT, GPx, GR oraz stężenie nieenzymatycznego przeciwutleniacza – GSH. Zaobserwowałam zwiększoną aktywność CAT i SOD w tkance nowotworowej w porównaniu z tkanką prawidłową. Sugeruje to odpowiedź adaptacyjną na nadprodukcję RFT w komórkach nowotworowych. Jednak zwiększona aktywność SOD prowadzi też do zwiększonego tworzenia nadtlenu wodoru w tkance okrężnicy, który może być rozkładany przez katalazę lub peroksydazę glutationową. Katalaza uczestniczy w przemianach nadtlenu wodoru przy wysokich stężeniach RFT natomiast, gdy produkcja RFT jest niska, GPx wykazuje znacznie większe powinowactwo do H_2O_2 . Dlatego, chociaż nie oceniałam bezpośrednio tempa produkcji wolnych rodników, uzyskane wyniki sugerują zwiększone poziomy RFT u pacjentów z rakiem jelita grubego. Jednocześnie, zaobserwowałam istotnie wyższą aktywność CAT u pacjentów z gruczolakorakiem niż z gruczolakorakiem śluzowym. Należy pamiętać, że gruczolakorak śluzowy jest powszechnie uważany za bardziej agresywną postać RJG. Aktywność CAT była również wyższa u pacjentów z umiarkowanym i silnym naciekiem zapalnym, zarówno we froncie inwazji, jak i w centrum guza niż w przypadku słabego lub braku nacieku zapalnego. Nie jest to zaskakujące, ponieważ komórki zapalne, takie jak neutrofile i makrofagi, charakteryzują się zwiększoną aktywnością dysmutazy ponadtlenkowej, co prowadzi do nasilonej produkcji nadtlenu wodoru. W celu oceny statusu redoks zbadałam parametry charakteryzujące wypadkową zdolność antyoksydacyjną/oksydacyjną (TAC, TOS, OSI). Zaobserwowałam istotnie wyższy poziom TAC w tkance nowotworowej w porównaniu z tkanką prawidłową, podczas gdy stężenie TOS i OSI nie różniło się istotnie pomiędzy obiema grupami. Potwierdza to wcześniejszą hipotezę adaptacyjnej odpowiedzi antyoksydacyjnej na nadprodukcję RFT u pacjentów z RJG, o czym świadczą również dodatnie korelacje między NOX a CAT, NOX i TAC oraz XO i GR. Aby ocenić status redoks, wykorzystałam również stosunek zredukowanego do utlenionego glutationu (GSSG). Potencjał oksydoredukcyjny nie różnicował badanych grup, mimo że stężenie GSSG było istotnie wyższe w tkance nowotworowej. Nagromadzenie GSSG w komórce może mieć działanie cytotoksyczne. Co ciekawe, poziom OSI był również wyższy u pacjentów z inwazją nerwową w porównaniu z pacjentami bez inwazji, jak również u pacjentów z ilością pączków guza >5 w porównaniu z liczbą pączków <5 . Dlatego wartość OSI może być uznana za niekorzystny czynnik prognostyczny, ponieważ naciekanie nerwów jest jednym ze wskaźników zaawansowania nowotworu. Ponadto, pączkowanie guza wysokiego stopnia (ang. high-grade tumour budding) jest silnie związane z krótszym czasem przeżycia chorych na RJG. Stres oksydacyjny zaburza metabolizm komórkowy poprzez oksydacyjne uszkodzenia białek, lipidów i kwasów nukleinowych. W tym badaniu zawartość AGE, jak i AOPP były znacznie wyższe w tkance nowotworowej w porównaniu z prawidłową błoną śluzową okrężnicy. Sugeruje się, że nagromadzenie produktów uszkodzeń oksydacyjnych białek jest odpowiedzialne za przewlekły stan zapalny i zwiększoną produkcję RFT. Zaobserwowałam również istotnie wyższy poziom AGE w tkance nowotworowej u pacjentów z inwazją nerwową. Powszechnie wiadomo, że naciekanie nerwowy jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w wielu nowotworach złośliwych. Dlatego podwyższony poziom AGE (podobnie jak w przypadku OSI) może być niekorzystnym czynnikiem zwiastującym złe rokowanie dla pacjentów. Poziom AOPP był wyższy w guzach przechodzących poza mięśniówkę właściwą do tkanek przedsurowiczkowych (T3) niż w guzach ograniczonych do mięśniówki właściwej (T2). Wskazuje to, że utlenianie białek w raku jelita grubego zwiększa się wraz ze wzrostem głębokości inwazji nowotworu. Najskuteczniejszym wskaźnikiem i jednocześnie najbardziej szkodliwym produktem peroksydacji lipidów jest dialdehyd malonowy. W tym badaniu poziom MDA był niższy w guzach penetrujących błonę mięśniową właściwą (T2) w porównaniu do guzów penetrujących warstwę przedsurowiczką (T3). Wskazuje to, że peroksydacja lipidów nasila się wraz ze wzrostem

głębokości inwazji guza. Jednocześnie sugeruje się, że MDA może działać jako czynnik rakotwórczy i promotor rozwoju/progresji RJG. Potwierdza to również wyższy poziom MDA u pacjentów z pączkowaniem guza wysokiego stopnia oraz u osób z przerzutami do węzłów chłonnych. W tej pracy oceniłam również stężenie 8-hydroksydeoksyguanozyny, która jest wskaźnikiem oksydacyjnego uszkodzenia DNA i uznawana jest za najbardziej rozpowszechniony i stabilny produkt uszkodzeń oksydacyjnych DNA. Poziom 8-OHdG był istotnie wyższy w tkance nowotworowej niż w prawidłowej błonie śluzowej jelita grubego. Wskazuje to, że systemy naprawy uszkodzeń DNA są mniej skuteczne u pacjentów z RJG. Powszechnie wiadomo, że integralność i stabilność DNA są warunkiem prawidłowego funkcjonowania komórek a oksydacyjne modyfikacje kwasów nukleinowych nie tylko inicjują proces nowotworowy, ale mogą także sprzyjać transformacji zmian łagodnych w złośliwe oraz zwiększać potencjał przerzutowy nowotworu.

Podsumowując, w tkance raka jelita grubego występują enzymatyczne i nieenzymatyczne zaburzenie równowagi redoks, a także zwiększone uszkodzenia oksydacyjne białek, lipidów i DNA. Zaobserwowałam również zależność między parametrami stresu oksydacyjnego a różnym stopniem zaawansowania RJG. Oznaczenie tych parametrów może być przydatne do oceny progresji nowotworu. Wykazałam również, że markery redoks mogą być zaangażowane w nacieki zapalne i pączkowanie guza. Mogą być uznane za niezależne niekorzystne czynniki prognostyczne u pacjentów z pierwotnym operacyjnym rakiem jelita grubego. Dlatego ocena biomarkerów stresu oksydacyjnego może być przydatna w rokowaniu pacjenta z RJG.

3) Zińczuk Justyna*, Zaręba Konrad, Kamińska Joanna, Koper-Lenkiewicz Olga Martyna, Dymicka-Piekarska Violetta, Pryczynicz Anna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna, Kędra Bogusław, Matowicka-Karna Joanna, Żendzian-Piotrowska Małgorzata, Zalewska Anna, Maciejczyk Mateusz. *Association of tumour microenvironment with protein glycooxidation, DNA damage, and nitrosative stress in colorectal cancer*. *Cancer Management and Research* 2021 Aug 12;13:6329-6348. doi: 10.2147/CMAR.S314940.

Impact Factor: 3.602, Punktacja MEiN: 140.000.

W 1990 roku Bufill zaobserwował, że patogeneza raka jelita grubego różni się w przypadku guzów zlokalizowanych po lewej i prawej stronie jelita. Guzy w obu lokalizacjach charakteryzują się odmienną charakterystyką molekularną i budową histologiczną. Zmiany po prawej stronie często mają charakter siedzących gruczolaków ząbkowanych lub gruczolakoraków śluzowych (ang. mucinous adenocarcinoma), a typowa dla tych nowotworów jest niestabilność mikrosatelitarna (MSI – ang. microsatellite instability). Natomiast guzy po lewej stronie zwykle mają strukturę polipowatą, i mogą mieć budowę kosmkową, cewkową lub są gruczolakorakami (ang. adenocarcinoma) i wykazują tendencję do wysokiej niestabilności chromosomalnej (ang. high chromosomal instability). Stres oksydacyjny i nitrozacyjny to jedne z najważniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za uszkodzenia DNA. Zaobserwowano, że komórki nowotworowe rosnące w środowisku o niskiej zawartości tlenu mają zdolność zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu i azotu, co jest odpowiedzią na niedotlenienie. RFT i RFA w niskich stężeniach mogą regulować wiele procesów fizjologicznych, ale ich nadprodukcja może być ważnym czynnikiem predysponującym do uszkodzeń struktur komórkowych, w tym lipidów błon komórkowych, białek i DNA. Ponadto, stres oksydacyjny i nitrozacyjny poprzez liczne zdarzenia genetyczne (uszkodzenia DNA i niestabilność genomu) oraz zmiany w sygnalizacji komórkowej mogą przyczyniać się do upośledzenia homeostazy komórkowej, co może wpływać na mikrośrodowisko guza i jego wzrost. W ostatnich latach naukowcy skupili się na mikrośrodowisku guza, a zwłaszcza naciekach

zapalnych, jako potencjalnych celach terapii nowotworowych. Dlatego też, celem tej pracy była ocena całkowitej zdolności antyoksydacyjnej, stresu nitrozacyjnego oraz produktów utleniania i glikooksydacji białek/DNA w guzach nowotworowych zlokalizowanych po prawej i lewej stronie jelita w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej, jak również w odniesieniu do składowych mikrośrodowiska guza, takich jak inwazja naczyń lub nerwów, pączkowanie guza czy nacieki zapalny (**Publikacja B.23**).

Wykazałam istotnie wyższy poziom FRAP w tkance nowotworowej niż w prawidłowej błonie śluzowej, co może być odpowiedzią adaptacyjną na intensywną produkcję RFT/RFA przez komórki nowotworowe. Poziom FRAP był również podwyższony w guzach prawostronnych w porównaniu z guzami lewostronnymi. Różnice te mogą być spowodowane różnymi szlakami molekularnymi zaangażowanymi w rozwój nowotworów zlokalizowanych po obu stronach jelita grubego, wielkością guza oraz stopniem złośliwości, gdyż guzy po prawej stronie są zwykle większe i charakteryzują się wyższym stopniem złośliwości niż guzy po stronie lewej. Wiadomo, że nadprodukcja RFT i RFA oraz dysfunkcja bariery antyoksydacyjnej prowadzą do uszkodzeń oksydacyjnych białek, lipidów i DNA, dlatego w swojej pracy oceniłam m.in. grupy karbonylowe białka, IMA, tiole całkowite oraz zawartość kynureniny, N-formylokynureniny, dityrozyny, produktów Amadori czy AGE, które są uważane za biomarkery oksydacji i glikooksydacji białek. Zaobserwowałam znacząco wyższy poziom PC w tkance guza w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej, co wskazuje, że kumulacja uszkodzonych białek może być związana z transformacją nowotworową. Poziom PC był również wyższy w guzach w stadium T3 w porównaniu z T2, co wskazuje, iż akumulacja grup karbonylowych białek wzrasta wraz z głębokością inwazji (pT), a co za tym idzie progresją nowotworu. Innymi wskaźnikami zaawansowania nowotworu są nacieki nacyniowe i nerwowe. W tej pracy poziom PC był wyższy u pacjentów z inwazją nacyniową niż u osób bez inwazji. Potwierdza to również, że stężenie PC wzrasta wraz z progresją RJG, a zatem całkowita zawartość grup karbonylowych może być potencjalnym biomarkerem progresji RJG. Wykazałam również wyższy poziom PC w guzie z umiarkowanym i silnym naciekiem zapalnym niż w nowotworze bez lub ze słabym naciekiem. Zaobserwowano, że komórki zapalne, takie jak neutrofile przylegające do układu nacyniowego komórek, mogą przerwać ich barierę, co umożliwia im naciekanie przestrzeni śródmiąższowej i powoduje uwalnianie oksydantów i proteaz odpowiedzialnych za uszkodzenie tkanki, przebudowę i rozwój dysplazji. Zaobserwowałam wyższe stężenie IMA w tkance nowotworowej niż w tkance nienowotworowej, podczas gdy poziom tioli całkowitych był obniżony w tkance nowotworowej w porównaniu z prawidłową błoną śluzową. Tiole są związkami organicznymi zawierającymi grupy sulfhydrylowe należące do bariery antyoksydacyjnej i chroniące komórki przed stresem oksydacyjnym. Dlatego obniżony poziom grup tiolowych można być związany z mniejszą zdolnością antyoksydacyjną surowicy. Aminokwasy aromatyczne są bardzo wrażliwe na uszkodzenia oksydacyjne, co potwierdzają wyniki naszego badania. Zaobserwowałam wygaszanie fluorescencji tryptofanu i wzrost poziomu produktów glikooksydacji białek (kynureniny, N-formylokynureniny, dityrozyny, produktów Amadori i AGE) w tkance raka jelita grubego w porównaniu z prawidłową błoną śluzową. Różnica we fluorescencji tryptofanu między tkanką nowotworową i nienowotworową wskazuje na szybki katabolizm tryptofanu w guzach, z możliwością kumulacji kolejnych produktów – N-formylokynureniny i kynureniny. Zaobserwowano, że komórki raka jelita grubego charakteryzują się wyższym tempem metabolizmu tryptofanu w porównaniu z prawidłowymi komórkami jelita grubego. Co ciekawe, fluorescencja tryptofanu była znacznie niższa, podczas gdy poziom AGE był wyższy w guzach po prawej niż po lewej stronie jelita grubego, a zatem można wnioskować, że lokalizacja guza może wpływać na hiperaktywację szlaku katabolicznego tryptofanu i akumulację jego metabolitów. Zmniejszona zawartość tryptofanu i zwiększona zawartość AGE i produktów Amadori była także

związana z inwazją naczyniową, podczas gdy fluorescencja kynureniny, dityrozyny i AGE była wyższa w raku jelita grubego z inwazją nerwową niż w przypadku braku inwazji nerwowej. AGE może też wzrastać wskutek autooksydacji węglowodanów i innych pośrednich produktów glikacji – produktów Amadori, a poprzez wiązanie z receptorami końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE) promuje aktywację układu NADPH-oksydazy. Dochodzi do nadprodukcji RFT, które przyczyniają się do aktywacji szlaku NF-κB. Efektami aktywacji NF-κB są: nadekspresja czynników wzrostu, cząsteczek adhezyjnych i cytokin oraz zwiększona przepuszczalność naczyń, dlatego nie jest zaskakujące, że fluorescencja AGE była wyższa w guzach z inwazją naczyniową, ponieważ NFκB stymuluje angiogenezę. Wykazałam również zmniejszoną fluorescencję tryptofanu w umiarkowanym i silnym nacieku zapalnym zarówno we froncie inwazji, jak i w centrum guza. Zawartość produktów Amadori była wyższa w umiarkowanym i silnym nacieku zapalnym we froncie inwazji w porównaniu do braku i słabego nacieku oraz w pączkowaniu guza wysokiego stopnia w porównaniu z niskim i umiarkowanym. Wiadomo, że nagromadzenie produktów białkowych prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zwiększonej produkcji RFT. Akumulacja produktów Amadori w tkance nowotworowej pośrednio zwiększa aktywność oksydazy NADPH i wpływa (poprzez dodatnie sprzężenie zwrotne) na ekspresję NF-κB czego konsekwencją jest wzrost mikrośrodowiska zapalnego, które wpływa na rozwój guza poprzez promowanie niestabilności genetycznej, przeżycia komórek, wzrostu i potencjału przerzutowego. Zaobserwowałam podwyższony poziom 8-OHdG w guzach zlokalizowanych po prawej stronie jelita grubego, co może sugerować, że systemy naprawy DNA są mniej skuteczne w guzach prawostronnych. W swojej pracy oceniłam poziom NO i jego produktów (nadtlenoazotyn i nitrotyrozyna) i zaobserwowałam, że są one istotnie zwiększone w tkance nowotworowej jelita grubego w porównaniu z prawidłową błoną śluzową. Nie jest to zaskakujące, ponieważ komórki nowotworowe reagują na niedotlenienie wytwarzając NO, co może powodować transformację prawidłowych komórek w komórki nowotworowe poprzez mechanizmy molekularne i uszkodzenia komórkowe (np. uszkodzenie DNA lub niestabilność genomu) modyfikując mikrośrodowisko guza. Odnotowałam również różnice w stężeniu S-nitrozotoli i nitrotyrozyny pomiędzy guzami zlokalizowanymi po lewej i prawej stronie okrężnicy, co wskazuje, że w guzach po stronie prawej wytwarzanie NO i w konsekwencji jego metabolitów jest zwiększone. NO, nadtlenoazotyn i nitrotyrozyna były również istotnie wyższe u chorych z RJG z inwazją naczyniową i inwazją nerwową. Wskazuje to, że produkcja i tworzenie metabolitów NO jest wyższe w zaawansowanych nowotworach z naciekiem naczyniowym i nerwowym, ponieważ NO może brać udział w regulacji adhezji komórek nowotworowych do śródbłonna naczyniowego (zarówno negatywnie lub pozytywnie) w zależności od stężenia w komórkach, tkankach lub w przestrzeni pozakomórkowej. Poziom NO, S-nitrozotoli i nitrotyrozyny był istotnie wyższy w umiarkowanym i silnym nacieku zapalnym w porównaniu z brakiem i słabym naciekiem we froncie inwazji guza, podczas gdy stężenie nitrotyrozyny było również zwiększone w umiarkowanym i silnym nacieku zapalnym w centrum guza. Nie jest zaskakujące, że poziom NO wzrastał w silnym nacieku zapalnym ponieważ komórki zapalne, takie jak makrofagi lub neutrofile, są źródłami NOS (ang. nitric oxide synthases) – enzymów odpowiedzialnych za produkcję NO. W pracy oceniłam również aktywność mieloperoksydazy, która jest uwalniana przez monocyty lub neutrofile i podczas aktywacji komórek zapalnych. Zaobserwowałam znacząco wyższą aktywność MPO w guzach zlokalizowanych po prawej stronie niż po lewej stronie jelita grubego oraz w gruczolakoraku w porównaniu z gruczolakorakiem śluzowym. Wyższa aktywność MPO może sugerować, że guzy znajdujące się po prawej stronie i gruczolakoraki charakteryzują się bardziej intensywnym naciekiem zapalnym, zwłaszcza neutrofilii.

Podsumowując, **rozwój raka jelita grubego jest związany z uszkodzeniami oksydacyjnymi i nitrozacyjnymi białek i DNA, a także zaburzeniami w barierze antyoksydacyjnej.**

Zaobserwowałam różnice w parametrach stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego oraz produktach utleniania i glikoksydacji białek między tkanką nowotworową i prawidłową błoną śluzową oraz guzami położonymi po prawej i lewej stronie jelita grubego. Wykazałam również, że parametry redoks mogą zależeć od typu histologicznego guza i mogą wpływać na głębokość inwazji nowotworu, obecność przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych, inwazji naczyniowej i nerwowej, nacieku zapalnego i pączkowania guza, które są częścią mikrośrodowiska guza. Parametry te są uważane za niezależne niekorzystne czynniki prognostyczne u pacjentów z pierwotnym rakiem jelita grubego. Dlatego ocena parametrów redoks może być cenna w prognozowaniu przeżycia pacjentów z RJG.

- 4) Dorf Justyna*, Zaręba Konrad, Matowicka-Karna Joanna, Pryczynicz Anna, Guzińska-Ustymowicz Katarzyna, Zalewska Anna, Maciejczyk Mateusz. *May the nitrosative and carbonyl stress promote inflammation in patients with colorectal cancer?* Journal of Inflammation Research 2022 Aug 11;15:4585-4600. doi: 10.2147/JIR.S374387.
Impact Factor: 4.631, Punkcja MEiN: 140.000.

Ekspozycja komórek jelita grubego na cytokiny może indukować szlaki zapalne, tj. JAK-STAT, NF- κ B, czy MAPKs, zwiększać ekspresję enzymów prozapalnych oraz indukować produkcję mediatorów prozapalnych (takich jak IL-1 β lub TNF- α). Zaobserwowano, że TNF- α pochodzący z aktywowanych makrofagów i komórek T może promować stany zapalne i inicjować karcynogenezę poprzez indukowanie uszkodzeń DNA. Powszechnie wiadomo, że zapalenie może prowadzić do kancerogenezy, a następnie modulować komórki nowotworowe poprzez stymulację lub hamowanie ich wzrostu. Aktywność komórek związanych z zapaleniem i czynnikami regulującymi stan zapalny może modulować równowagę między zdarzeniami pro- i przeciwnowotworowymi. Ostry stan zapalny we wczesnym stadium choroby nowotworowej może warunkować działanie przeciwnowotworowe, a w niektórych typach nowotworów zdolność do indukcji kontrolowanego ostrego procesu zapalnego może stanowić element terapii. W przewlekłym zapaleniu, komórki zapalne promują wzrost komórek nowotworowych oraz stymulują proliferację i przeżycie. Zrozumienie mechanizmów łączących stan zapalny z kancerogenezą może przynieść istotne korzyści zarówno w aspekcie klinicznym, jak i naukowym, związanym z opracowaniem nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Dlatego głównym celem mojego badania była ocena związku między stresem nitrozacyjnym a mediatorami prozapalnymi u pacjentów z rakiem jelita grubego. Oceniałam również przydatność diagnostyczną wybranych parametrów stresu nitrozacyjnego i mediatorów prozapalnych za pomocą analizy krzywej ROC (**Publikacja B.30**).

Jednym z parametrów stresu nitrozacyjnego, który został oceniony w tej pracy jest NO, który w stężeniach fizjologicznych może wykazywać właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, podczas gdy jego wysoki poziom sprzyja reakcjom utleniania i tworzeniu reaktywnych form azotu. Zaobserwowałam istotny statystycznie wzrost stężenia NO, jak również jego metabolitów – nadtlenoazotynu, S-nitrozotiołu i nitrotyrozyny w surowicy pacjentów z RJG w porównaniu z grupą kontrolną. Wzrost ten może być spowodowany zwiększonym zużyciem tlenu przez komórki nowotworowe, co skutkuje niedotlenieniem. NO może szybko reagować, tworząc nadtlenoazotyn, który z kolei bierze udział w procesie utleniania DNA powodując pęknięcia jednoniciowego DNA. Z drugiej strony zwiększone stężenie S-nitrozotiołu u pacjentów z RJG może być odpowiedzią adaptacyjną organizmu, wyrażającą się magazynowaniem NO w komórce, gdyż S-nitrozotiole chronią komórki przed destrukcyjnym działaniem NO₂, NO⁺, NO⁻ i nadtlenoazotynów. Zaobserwowałam również dodatnie korelacje stężenia NO ze stężeniem CEA, przez co NO w surowicy może być cennym narzędziem we wczesnej nieinwazyjnej diagnostyce RJG lub

monitorowaniu nawrotu nowotworu po resekcji guza. W swojej pracy oceniłam również produkty uszkodzeń oksydacyjnych białek – tioli całkowitych i zaobserwowałam ich istotny wzrost u pacjentów z rakiem jelita grubego co może być reakcją adaptacyjną na zwiększoną produkcję wolnych rodników. Reakcja utleniania tioli za pomocą RFT/RFA prowadzi do powstania mostków dwusiarczkowych, co jest najwcześniejszym wskaźnikiem rodnikowego utleniania białek. Nadprodukcja RFT i RFA prowadzi również do uszkodzeń kwasów nukleinowych. Dlatego nie jest zaskakujące, że zaobserwowałam znaczący wzrost 8-OHdG u pacjentów z RJG. Wskazuje to, że rozwój raka jelita grubego jest nierozdzielnie związany z uszkodzeniami oksydacyjnymi DNA, których przyczyną jest najczęściej upośledzenie mechanizmów naprawy DNA. Wykazałam również podwyższony poziom produktów glikooksydacji białek (kynureniny, N-formylokynureniny, dityrozyny, produktów Amadori, β -amyloidu) u pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do osób zdrowych. N-formylokynurenina i kynurenina są głównymi produktami metabolizmu tryptofanu i jak zaobserwowano, komórki nowotworowe wykazują większy wychwyt i przetwarzanie tryptofanu niż prawidłowe komórki jelita grubego. W związku z tym poziom metabolitów tryptofanu jest zwiększony w nowotworze. Produkty glikooksydacji mogą inicjować szlak prozapalny NF- κ B, który nasila ekspresję prozapalnych cytokin i chemokin, cząsteczek adhezyjnych i czynników wzrostu. W mojej pracy, stężenia cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych były istotnie wyższe u chorych na raka jelita grubego niż w grupie kontrolnej, co wskazuje na nasilenie procesów zapalnych u chorych na nowotwór. Zapalenie może wpływać na inicjację i progresję nowotworu poprzez unaczynienie i przebudowę mikrośrodowiska guza, co ma kluczowe znaczenie dla przeżycia komórek nowotworowych.

Podsumowując, **produkty utleniania i glikooksydacji białek i DNA, markery stresu oksydacyjnego i poziom cytokin zapalnych są znacząco zwiększone u pacjentów z RJG. Mogą one uczestniczyć w transformacji nowotworowej w jelicie grubym. Produkty utleniania i glikooksydacji były dodatnio skorelowane z cytokinami prozapalnymi (IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α) i przeciwzapalnymi (IL10), co wskazuje, że zaburzenia redoks mogą sprzyjać stanom zapalnym u pacjentów z RJG. Analizowane biomarkery redoks różnicują pacjentów z RJG od osób zdrowych z wysoką czułością i specyficznością.**

WNIOSKI

Udowodniłam, że u pacjentów z nowotworami jelita grubego dochodzi do zaburzeń osoczowej/surowiczej homeostazy redoks, które nasilają się wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu. W przebiegu chorób nowotworowych dochodzi do osłabienia bariery antyoksydacyjnej i kumulacji produktów oksydacyjnych uszkodzeń białek, lipidów i kwasów nukleinowych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że są to pierwsze badania, w których porównano homeostazę redoks w zależności od lokalizacji guza w jelicie grubym czy mikrośrodowiska guza nowotworowego. Wskazują one na znaczące różnice w parametrach stresu nitrozacyjnego i produktów glikooksydacji białek w guzach nowotworowych zlokalizowanych po prawej i lewej stronie jelita grubego. Z moich badań wynika także iż stres oksydacyjny/nitrozacyjny jest nierozdzielnie związany z mikrośrodowiskiem guza nowotworowego. Powyższe badania nie tylko poszerzają wiedzę na temat zaburzeń redoks w nowotworach jelita grubego, ale mogą też stanowić podstawę do przeprowadzenia wielkoskalowych badań klinicznych na większej grupie pacjentów i z wykorzystaniem innych metod badawczych.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnęłam następujące wnioski:

1. Rozwój nowotworów jelita grubego jest związany z brakiem równowagi pomiędzy produkcją reaktywnych form tlenu a barierą antyoksydacyjną i w konsekwencji zwiększonymi uszkodzeniami oksydacyjnymi białek, lipidów i kwasów nukleinowych.
 2. U pacjentów z nowotworami jelita grubego dochodzi do osłabienia bariery antyoksydacyjnej dlatego należy rozważyć suplementację antyoksydantami.
 3. Intensywność stresu oksydacyjnego zmienia się pomiędzy różnymi stopniami zaawansowania raka jelita grubego. Oznaczenie tych parametrów może być przydatne do oceny progresji nowotworu.
 4. Katalaza i dialdehyd malonowy mogą być potencjalnymi nieinwazyjnymi biomarkerami wskazującymi na głębokość inwazji guza lub obecność przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem jelita grubego.
 5. Stres oksydacyjny i nitrozacyjny mogą być zaangażowane w naciek zapalny i pączkowanie guza w RJG, a zatem wydają się brać udział w przebudowie mikrośrodowiska guza nowotworowego.
 6. Stres oksydacyjny i nitrozacyjny mogą być uznane za niezależne niekorzystne czynniki prognostyczne u pacjentów z pierwotnym operacyjnym rakiem jelita grubego. Dlatego ocena biomarkerów stresu oksydacyjnego może być przydatna w rokowaniu pacjenta z RJG.
 7. Stres nitrozacyjny i procesy oksydacji i glikoksydacji są bardziej nasilone u pacjentów z nowotworami jelita grubego co wskazuje, że mogą one odgrywać istotną rolę w rozwoju RJG.
 8. Stres nitrozacyjny oraz procesy oksydacji i glikoksydacji białek są bardziej nasilone w guzach nowotworowych zlokalizowanych po lewej stronie jelita grubego.
 9. Stres nitrozacyjny w raku jelita grubego może zmieniać się w zależności od typu histologicznego, głębokości naciekania guza nowotworowego, obecności przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych, inwazji naczyniowej i nerwowej, nacieku zapalnego czy pączkowania guza.
 10. Produkty utleniania i glikooksydacji były dodatnio skorelowane z cytokinami prozapalnymi (IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α), co wskazuje, że uszkodzenia redoks mogą sprzyjać stanom zapalnym u pacjentów z rakiem jelita grubego.
 11. Biomarkery redoks mogą być przydatne do różnicowania stopnia zaawansowania raka jelita grubego.
- 6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.**

6.1. Dane bibliometryczne

Mój dorobek naukowy obejmuje łącznie:

- **54** prace opublikowane, w tym:
 - **38** prac oryginalnych (IF=91.637; MEiN=2874.000)
 - **10** prac przeglądowych (IF=12.030; MEiN=337.000)
 - **6** prac kazuistycznych (MEiN = 94.000)
- **78** komunikatów zjazdowych (polskie streszczenia zjazdowe=43; zagraniczne streszczenia zjazdowe=35)

Łączny współczynnik oddziaływania **Impact Factor** (IF, wg *Journal Citation Reports*)

czasopism, w których opublikowałam prace wynosi **103.667**, a **punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN)** zgodna z listą punktacyjną z 2021 r. wynosi **3305.000**.

Liczba cytowań wszystkich prac opublikowanych wg *Web of Science**:

Core Collection: **233** (221 bez autocytowań)

All Databases: **260** (247 bez autocytowań)

Index Hirscha (H-index) wg *Web of Science**:

Core Collection: **8**

All Databases: **9**

* liczba cytowań i H-index wg bazy *Web of Science* na dzień 24 maja 2023 r.

Liczba cytowań wszystkich prac opublikowanych wg bazy *SCOPUS***:

Cytowania: 277

H-index: 9

** liczba cytowań i H-index wg bazy *SCOPUS* na dzień 24 maja 2023 r.

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego poświadczona przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku znajduje się w **Załączniku nr 7**.

Mój **dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora** obejmuje 7 prac – 3 prace oryginalne, 1 praca przeglądowa, 3 prace kazuistyczne, w tym 4 jako pierwszy lub drugi autor (57,14%) oraz 26 doniesień zjazdowych (17 krajowych i 9 zagranicznych). **Sumaryczny IF** przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych czasopism, w których opublikowałam prace wynosi **1.897**, a **punktacja MEiN** zgodna z listą punktacyjną z 2021 r. wynosi **360**.

Po uzyskaniu stopnia doktora, mój dorobek stanowi 47 prac – 35 prac oryginalnych, 9 prac przeglądowych i 3 prace kazuistyczne, w tym 26 prac jako pierwszy, drugi lub ostatni autor (55,31%, IF = 64.25, MEiN = 1925 pkt) oraz 52 doniesienia zjazdowe (18 krajowych i 34 zagraniczne). **Sumaryczny IF** czasopism, w których opublikowałam prace po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych wynosi **101.770**, a **punktacja MEiN** zgodna z listą punktacyjną z 2019 r. wynosi **3290**.

6.2. Współpraca naukowa

Głównym celem mojej aktywności naukowej jest zbadanie roli stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego, oksydacyjnych/nitrozacyjnych uszkodzeń lipidów, białek i kwasów nukleinowych oraz zaburzeń enzymatycznej i nieenzymatycznej bariery antyoksydacyjnej w nowotworach jelita grubego, żołądka oraz trzustki. Podjęłam się również próby oceny roli stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego oraz surowiczego profilu cytokin i chemokin w rozwoju COVID-19 i porównanie tych parametrów w zależności od stopnia zaawansowania choroby według skali MEWS (ang. Modified Early Warning Score). Moje badania związane były również z oceną stężenia glikoproteiny związanej z mieliną (MAG – myelin-associated glycoprotein), mielinowej glikoproteiny oligodentocytów (OMgp - oligodendrocyte glycoprotein) oraz Nogo-A w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i surowicy pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu. Celem mojej współpracy naukowej była także ocena znaczenia i roli IL-6 w zależności od funkcjonalności bariery krew-PMR i integralności bariery krew-mózg u chorych z niepękniętymi tętniakami mózgu. Moje badania naukowe prowadzone we współpracy z innymi jednostkami dotyczyły również oceny

poziomu przeciwciał poszczepiennych po przyjęciu 2 i 3 dawek szczepionki BNT162b2 u pracowników służby zdrowia z i bez historii COVID-19 w wywiadzie.

Prowadzę międzynarodową i krajową współpracę naukową z następującymi jednostkami naukowo-badawczymi:

1. **Croydon University Hospital, UK** – Department of Restorative Dentistry
2. **University of Exeter Medical School, Exeter, UK** – Institute of Biomedical and Clinical Science, Hatherly Laboratories
3. **Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum Erlangen, Germany** – Department of Psychiatry and Psychotherapy
4. **Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie** – Katedra Psychologii i Socjologii Zdrowia oraz Zdrowia Publicznego
5. **Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA z Warmińsko - Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie**
6. **Gdański Uniwersytet Medyczny** – Zakład Fizjologii
7. **Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu** – Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
8. **Polska Akademia Nauk w Olsztynie** – Zakład Biologii i Patologii Człowieka Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności
9. **Szpital Miejski im. PCK w Białymstoku** – Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
10. **Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny (USK) w Białymstoku, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny (UDSK) w Białymstoku:** Samodzielna Pracownia Stomatologii Doświadczalnej, Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Zakład Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych, Zakład Chemii Organicznej, Zakład Patomorfologii Ogólnej, Zakład Statystyki i Informatyki Medycznej, Zakład Biologii Medycznej, Zakład Biofizyki, II Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej, I Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Klinika Hematologii z pododdziałem Chorób Naczyń, Klinika Rozrodczości i Ginekologii Onkologicznej, Klinika Neurochirurgii, Szpitalny Oddział Ratunkowy USK, Klinika Chirurgii Dziecięcej.

Badania własne opisuję po omówieniu współpracy międzynarodowej i krajowej w końcowej części tego rozdziału.

Pełny wykaz przedstawiający współprace krajowe i zagraniczne znajduje się w załączniku 8.

6.2.1. Badania naukowe realizowane we współpracy z jednostkami zagranicznymi:

Croydon University Hospital, UK – Department of Restorative Dentistry

W lutym 2022r. wraz z dr hab. n. med. Mateuszem Maciejczykiem rozpoczęliśmy międzynarodową współpracę naukową z dr Piotrem Żukowskim z Department of Restorative Dentistry, Croydon University Hospital, UK. Celem naszej współpracy była ocena stresu oksydacyjnego, nitrozacyjnego oraz produktów oksydacji i glikoksydacji białek oraz ocena wartości diagnostycznej wybranych parametrów redoks u pacjentów z rakiem żołądka.

W ramach tej współpracy powstały publikacje naukowe będące aktualnie w trakcie recenzowania.

1. Dorf Justyna, Pryczynicz Anna, Matowicka-Karna Joanna, Zaręba Konrad, Żukowski Piotr, Zalewska Anna, Maciejczyk Mateusz. Nitrosative stress and protein glycooxidation in patients with gastric cancer.

2. Dorf Justyna, Pryczynicz Anna, Matowicka-Karna Joanna, Kędra Bogusław, Żukowski Piotr, Zalewska Anna, Maciejczyk Mateusz. Diagnostic significance and utility of circulating redox biomarkers in patients with gastric cancer.

W załączniku nr 8a przedstawiam list przewodni potwierdzający współpracę naukową z dr Piotrem Żukowskim.

University of Exeter Medical School, Exeter, UK – Institute of Biomedical and Clinical Science, Hatherly Laboratories

W 2020 roku wraz z prof. dr hab. n. med. Violetą Dymicką-Piekarską, dr hab. n. med. Olgą M. Koper-Lenkiewicz oraz dr n.med. Joanną Kamińską rozpoczęliśmy współpracę z prof. Robertem Pawlakiem z Laboratory of Neuronal Plasticity and Behaviour, University of Exeter Medical School, UK. Celem podjętej współpracy była ocena stężenia glikoproteiny związanej z mieliną (myelin-associated glycoprotein, MAG), mielinowej glikoproteiny oligodendrocytów (oligodendrocyte glycoprotein, OMgp) oraz Nogo-A w PMR i surowicy pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu.

W ramach tej współpracy powstała publikacja naukowa:

1. **B.25:** Koper-Lenkiewicz OM, Milewska AJ, Kamińska J, Sawicki K, Chrzanowski R, **Zińczuk J**, Reszeć J, Tylicka M, Matuszczak E, Matowicka-Karna J, Mariak Z, Mucha M, Pawlak R, Dymicka-Piekarska V. Myelin-associated proteins are potential diagnostic markers in patients with primary brain tumour. *Annals of Medicine* 2021, 53(1):1710-1721. **Praca oryginalna, IF: 5.348, MEiN: 100.000.**

Pomimo znaczącego rozwoju technik neuroobrazowania w ostatnich latach, problem wczesnego rozpoznawania glejaków mózgu wciąż pozostaje aktualny. Są one zwykle wykrywane zbyt późno, gdy w znacznym stopniu naciekają mózg, uniemożliwiając w ten sposób wczesną interwencję. Niezwykle dużą wartość miałoby odkrycie krążącego biomarkera, specyficznego dla tych nowotworów. Białko Nogo-A, glikoproteina związana z mieliną (MAG) czy glikoproteina mieliny oligodendrocytów (OMgp) są białkami pochodzenia mielinowego. Ekspresję Nogo-A stwierdzono w neuronach i oligodendrocytach ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych, MAG jest obecny w najbardziej wewnętrznej błonie dojrzałej, zwartej mieliny astrocytów, oligodendrocytów i komórek Schwanna podczas gdy OMgp jest obecny zarówno w neuronach, jak i oligodendrocytach. Po urazach, takich jak te występujące podczas inwazji glejaka, Nogo-A, MAG i OMgp są uwalniane z błony komórkowej do przestrzeni pozakomórkowej. Ich sygnał hamujący wzrost jest przekazywany przez kompleks receptorów na powierzchni komórki, w tym receptor Nogo 1 (NgR1), Lingo-1, p75NTR i TROJA. Zewnątrzkomórkowa pula Nogo-A i MAG może mieć zasadnicze znaczenie dla wzrostu glejaka, ponieważ aktywacja NgR1 przez te białka hamuje ruchliwość i inwazyjność komórek glejaka in vitro. Rozważając potencjalną rolę białek związanych z mieliną w rozwoju guzów mózgu, celem badania było porównanie stężenia Nogo-A, MAG i OMgp w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy u pacjentów z guzem astrocytarnym, guzem opon mózgowo-rdzeniowych a grupą kontrolną osób bez nowotworów. Ponieważ glejaki z mutacją IDH cechują się lepszym rokowaniem niż glejaki typu dzikiego (bez mutacji IDH) w podgrupie pacjentów z astrocytarnym guzem mózgu, przeanalizowaliśmy również poziomy Nogo-A, MAG i OMgp w zależności od mutacji genu IDH1. Oceniony został również związek między analizowanymi

białkami a diagnozą i czasem przeżyciem chorych. Wykazaliśmy, że stężenie MAG w surowicy oraz Nogo-A w PMR było statystycznie niższe w całej grupie badanej (chorzy z guzami astrocytarnymi mózgu i oponiakami), jak i w tych podgrupach osobno w porównaniu do osób bez choroby nowotworowej w obrębie OUN. Aby zbadać, czy stężenie MAG różni się między ośrodkowym i obwodowym układem nerwowym, porównaliśmy płyn mózgowo-rdzeniowy z surowicą (**Publikacja B.25**). Wykazaliśmy znacząco wyższe stężenie MAG w PMR w porównaniu z wartościami MAG w surowicy (7,43 ng/ml vs. 0,00 ng/ml; $p < 0,001$) w grupie osób z guzami mózgu. Stężenia Nogo-A, MAG i OMgp nie różniły się istotnie w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym między pacjentami z astrocytarnym guzem mózgu typu dzikiego IDH1 w porównaniu z pacjentami z guzem z mutacją IDH1 co może pośrednio wskazywać, że białka te nie mogą być uznane za markery prognostyczne guzów mózgu. Na podstawie analizy regresji logistycznej wykazaliśmy, iż szanse wystąpienia guzów mózgu u mężczyzn są 4-krotnie wyższe niż u kobiet; wraz ze wzrostem Nogo-A w PMR o 100 pg/ml, szanse na wystąpienie guza mózgu maleją o 6,11%; wraz ze wzrostem WBC o 1×10^3 /ml szanse na obecność guza mózgu wzrastają prawie 1,5 raza; wzrost stężenia K^+ o 1 mg/dL powoduje 3,71 razy większe szanse na rozwój guza mózgu; wraz ze wzrostem stężenia glukozy o 10 mg/dL, prawdopodobieństwo obecności guza mózgu wzrasta o 25,37% oraz ze wzrostem stężenia mocznika o 1 mg/dL szansa na obecność guza mózgu wzrasta o 9,00%. Dodatkowo, przeprowadzona analiza krzywej Kaplana-Meiera wykazała, że u chorych ze znacząco niższym stężeniem Nogo-A w PMR prawdopodobieństwo przeżycia było istotnie niższe w porównaniu do chorych z wyższym stężeniem tego białka. Na podstawie przeprowadzonych badań sugerujemy, że niskie stężenie Nogo-A w PMR jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym przeżycia tych chorych.

W załączniku nr 8b przedstawiam zaświadczenie potwierdzające współpracę.

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum Erlangen, Germany – Department of Psychiatry and Psychotherapy

W 2020 roku wraz z dr hab. n. med. Olgą M. Koper-Lenkiewicz oraz dr n.med. Joanną Kamińską rozpoczęłam współpracę naukową z profesorem Piotrem Lewczukiem, kierownikiem Laboratory for Clinical Neurochemistry and Neurochemical Dementia Diagnostics oraz profesorem Johannes Kornhuber'em ordynatorem Department of Psychiatry and Psychotherapy z Universitätsklinikum Erlangen w Niemczech. Celem współpracy naukowej była ocena znaczenia i roli cytokin w zależności od funkcjonalności bariery krew-PMR i integralności bariery krew-mózg u chorych z niepękniętymi tętniakami mózgu.

W ramach tej współpracy powstała publikacja naukowa:

1. **B.21:** Kamińska J, Dymicka-Piekarska V, Chrzanowski R, Sawicki K, Milewska AJ, **Zińczuk J**, Tylicka M, Jadeszko M, Mariak Z, Kratz EM, Matowicka-Karna J, Kornhuber J, Lewczuk P, Koper-Lenkiewicz OM. IL-6 Quotient (The Ratio of Cerebrospinal Fluid IL-6 to Serum IL-6) as a Biomarker of an Unruptured Intracranial Aneurysm. *J Inflamm Res.* 2021, 14:6103-6114.

Praca oryginalna, IF: 4.631, MEiN: 140.000.

Rozpoznanie czynników zaangażowanych w patomechanizm powstawania i rozwoju tętniaków mózgu ma istotne znaczenie w poszukiwaniu profilaktycznej farmakoterapii tętniaków wewnątrzczaszkowych. Dane literaturowe wskazują, że wśród czynników zapalnych to interleukina 6 (IL-6) może odgrywać ważną rolę w powstawaniu, a co za tym idzie w progresji tętniaków wewnątrzczaszkowych. Eksperymenty przeprowadzone na modelach zwierzęcych pokazują, że IL-

6 podawana miejscowo silnie zwęża tętnicę podstawną. Badania kliniczne sugerują, że podwyższone stężenie IL-6 w PMR może być przydatne w ocenie ryzyka skurczu naczynia po tętniakowym krwawieniu podpajęczynówkowym (SAH – subarachnoid haemorrhage). Ponadto wykazano, że podwyższony poziom IL-6 we krwi w ciągu pierwszych trzech dni po pęknięciu tętniaka mózgu jest wczesnym i niezależnym predyktorem złego rokowania klinicznego w ciągu 30 dni po tętniakowym SAH. Niezwykle ważne jest zidentyfikowanie szlaków sygnałowych, które odpowiadają za rozwój i pęknięcie tętniaka. Prowadzone dotychczas badania koncentrowały się głównie na ocenie poziomu IL-6 u pacjentów z pękniętym tętniakiem mózgu dlatego wskazana byłaby ocena stężenia tej cytokiny również u pacjentów z niepękniętymi tętniakami mózgu (UIA – Unruptured Intracranial Aneurysm) ponieważ wyjaśniłoby to czy IL-6 odgrywa również rolę w powstawaniu i wzroście pierwotnego tętniaka. Ponieważ naruszenie integralności bariery krew-mózg oraz przepuszczalności bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy może wpływać na końcowe stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym, oceniliśmy stężenie tej cytokiny w zależności od stanu wyżej wymienionych barier jak również porównaliśmy stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym z wartościami w surowicy u pacjentów z UIA, aby sprawdzić, czy synteza IL-6 zachodzi lokalnie w wyniku zmian w naczyniu mózgowym. W pracy tej obliczyliśmy także współczynnik dla IL-6 u pacjentów z UIA w porównaniu z grupą kontrolną, a także w odniesieniu do wielkości i liczby tętniaków (**Publikacja B.21**). Wykazaliśmy istotnie wyższe stężenie IL-6 (prawie 2-krotnie) w PMR w porównaniu do stężenia w surowicy u pacjentów z UIA, co wskazuje na jej lokalną syntezę w obrębie OUN i potencjalny udział w powstawaniu tętniaków wewnątrzczaszkowych. Wykazaliśmy także istotnie wyższy współczynnik IL-6 u pacjentów z UIA w porównaniu do osób bez zmian naczyniowych w obrębie OUN. Analiza pola pod krzywą ROC współczynnika IL-6 potwierdziła przydatność diagnostyczną współczynnika IL-6 (82%-specyficzność, 94%-dodatnia wartość predykcyjna, PPV) w różnicowaniu pacjentów z UIA względem osób bez zmian naczyniowych w obrębie OUN. Na podkreślenie zasługują wyniki potwierdzające prawidłową funkcjonalność bariery krew-PMR (wartości współczynnika albuminowego (QAlb) były niższe u pacjentów z UIA i nie różniły się istotnie w obu analizowanych grupach) oraz zachowana integralność bariery krew-mózg (stężenie białka S100 i NSE było istotnie niższe w surowicy u pacjentów z UIA w porównaniu do osób bez zmian naczyniowych w obrębie OUN) u pacjentów z UIA. Stężenie IL-6 w PMR i wartości współczynnika IL-6 nie korelowały z wartościami QAlb i stężeniem białek neurospecyficznych oraz nie były zależne względem funkcjonalności i integralności obu barier. Uzyskane wyniki stanowią potwierdzenie hipotezy badawczej, że IL-6 jest zaangażowana w powstawanie tętniaków wewnątrzczaszkowych, a jej podwyższone stężenie w PMR jest efektem formującego się tętniaka, a nie zmian wynikających z zaburzeń barier. Na podstawie analizy regresji logistycznej wykazaliśmy, że wzrost współczynnika IL-6 w zależności od wieku może zwiększać prawdopodobieństwo rozpoznania tętniaka wewnątrzczaszkowego. Przykładowo, wzrost współczynnika IL-6 o 1 u pacjentów w wieku 20 lat zwiększa szansę rozpoznania UIA ponad 12-krotnie. Biorąc pod uwagę powyższe, w dalszym etapie badań model wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej został dostosowany do wieku. W stworzonym modelu zmiennymi predykcyjnymi wpływającymi na rozpoznanie UIA były: wiek, wartość współczynnika IL-6, stężenie S100 w PMR, współczynnik S100. Wykazaliśmy, że: 1) jeśli współczynnik IL-6 wzrośnie o 1, to szansa na rozpoznanie UIA będzie się zmieniać w zależności od wieku pacjenta; 2) jeśli stężenie S100 w PMR wzrośnie o 1 $\mu\text{g/l}$, to szansa na rozpoznanie UIA zmniejsza się 10,1-krotnie; 3) jeśli iloraz PMR/S100 wzrośnie o 1, to szansa rozpoznania UIA wzrasta 1,095 razy (wzrasta o 9,5%).

Podsumowując, nasze badanie było pierwszym, które wykazało, że obliczenie współczynnika IL-6 wydaje się być przydatne klinicznie do wskazania osób z UIA. Zarówno, w grupie badanej, jak i kontrolnej bariera krew-mózg była nienaruszona, zatem gradient PMR-krew

stężenia IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z UIA prawdopodobnie był odzwierciedleniem lokalnej syntezy cytokiny w ośrodkowym układzie nerwowym. Na podstawie powyższych badań można wysnuć wniosek, iż IL-6 bierze udział w powstawaniu tętniaka wewnątrzczaszkowego poprzez wieloczynnikowe działanie wspierające stan zapalny ściany tętniaka, które polega na oddziaływaniu na leukocyty, komórki śródbłonna naczyń, komórki mięśni gładkich i komórki OUN. Hipotezę tę potwierdza fakt, że pacjenci z wieloma tętniakami mózgu mieli istotnie wyższy poziom IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu z osobami z pojedynczym tętniakiem.

W załączniku nr 8c przedstawiam zaświadczenie potwierdzające współpracę.

6.2.2. Badania naukowe realizowane we współpracy z jednostkami krajowymi:

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski – Katedra Psychologii i Socjologii Zdrowia oraz Zdrowia Publicznego, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA z Warmińsko - Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, Gdański Uniwersytet Medyczny – Zakład Fizjologii

W 2020 roku rozpoczęłam współpracę naukową z dr n. med. Blanką Wolszczak-Biedrzycką z Katedry Psychologii i Socjologii Zdrowia oraz Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie oraz Elwirą Smolińską-Fijołek z Zakładu Fizjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Celem współpracy naukowej była:

1. Ocena poziomu przeciwciał poszczepiennych po przyjęciu 2 i 3 dawek szczepionki BNT162b2 u pracowników służby zdrowia z i bez historii COVID-19 w wywiadzie.
2. Ocena roli stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego oraz surowiczego profilu cytokin i chemokin w rozwoju COVID-19 i porównanie tych parametrów w zależności od stopnia zaawansowania choroby według skali MEWS.
3. Ocena wskaźników stanu zapalnego tj. NLR, LMR, PLR, SII, CRP, IL-6, CRP/IL-6, CRP/L, LCR u pacjentów z COVID-19 w zależności od stopnia zaawansowania choroby według skali MEWS.
4. Ocena aktywności dehydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej w surowicy pacjentów z alkoholowym i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby.

Kolejnym wspólnym projektem będzie ocena wpływu ilości wypalanych papierosów, czasu palenia, płci, wieku i porzucenia nałogu na intensywność stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego u byłych i obecnych palaczy papierosów.

W ramach tej współpracy powstały publikacje naukowe:

1. **B.20:** Wolszczak-Biedrzycka B, Bieńkowska A, Dorf J. Assessment of Post-Vaccination Antibody Response Eight Months after the Administration of BNT1622b2 Vaccine to Healthcare Workers with Particular Emphasis on the Impact of Previous COVID-19 Infection. *Vaccines* (Basel). 2021 Dec 20;9(12):1508. doi: 10.3390/vaccines9121508.
Praca oryginalna, IF: 4.961, MEiN: 140.000.
2. **B.26:** Wolszczak-Biedrzycka B, Bieńkowska A, Zaborowska JE, Smolińska-Fijołek E, Biedrzycki G, Dorf J. Anti-SARS-CoV-2S Antibody Levels in Healthcare Workers 10 Months after the Administration of Two BNT162b2 Vaccine Doses in View of Demographic Characteristic and Previous COVID-19 Infection. *Vaccines* (Basel). 2022 May 9;10(5):741. doi: 10.3390/vaccines10050741.
Praca oryginalna, IF: 4.961, MEiN: 140.000.
3. **B.31:** Wolszczak Biedrzycka B, Bieńkowska A, Smolińska-Fijołek E, Biedrzycki G,

Dorf J. The Influence of Two Priming Doses of Different Anti-COVID-19 Vaccines on the Production of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies After the Administration of the Pfizer/BioNTech Booster. *Infect Drug Resist.* 2022 Dec 29;15:7811-7821. doi: 10.2147/IDR.S390351. eCollection 2022.

Praca oryginalna, IF: 4.177, MEiN: 100.000.

4. **B.33:** Wolszczak-Biedrzycka B, Bieńkowska A, Cieślukiewicz B, Smolińska-Fijołek E, Biedrzycki G, **Dorf J.** The effect of the third dose of the BNT162b2 vaccine on anti-SARS-CoV-2 spike antibody levels in healthcare workers with and without COVID-19 infection. *Ann Med.* 2023 Dec;55(1):722-732. doi: 10.1080/07853890.2023.2182907.

Praca oryginalna, IF: 5.348, MEiN: 100.000.

COVID-19, choroba wywołana przez wirus SARS-CoV-2, została sklasyfikowana przez Światową Organizację Zdrowia 11 marca 2020 r. jako pandemia. Osoby starsze, osoby z wieloma chorobami współistniejącymi oraz pracownicy służby zdrowia są bardziej narażeni na zakażenie i cięższy przebieg choroby. Ponadto nie wiadomo, czy przebycie zakażenia SARS-CoV-2 chroni przed zachorowaniem w przyszłości. Od początku pandemii naukowcy ze wszystkich krajów poszukiwali szczepionki, która zmniejszyłaby liczbę nowych zachorowań, ciężkości choroby i ryzyka hospitalizacji. W Polsce, szczepionka mRNA BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) była jedną z pierwszych szczepionek na COVID-19 dopuszczonych do stosowania u osób powyżej 16 roku życia. Ocena miana przeciwciał po szczepieniu może być istotnym czynnikiem predykcyjnym w prognozowaniu długoterminowej skuteczności szczepionki i może być pomocna w optymalizacji strategii szczepień. Celem pracy była ocena poziomu przeciwciał anti-SARS-CoV-2-S u pracowników szpitala w Olsztynie (Polska) w okresie 8 miesięcy po podaniu dwóch dawek szczepionki BNT162b2. Ponadto, porównano poziomy przeciwciał w grupach osób podzielonych ze względu na wiek, płeć, rodzaj wykonywanej pracy, historię SARS-CoV-2, a także nasilenie objawów chorobowych i objawów poszczepiennych (**Publikacja B.20**). Grupa badana składała się ze 100 pracowników Szpitala MSWiA w Olsztynie, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki BNT162b2 w okresie od 25 stycznia do 17 lutego 2021 r. Uczestników podzielono na dwie grupy: osoby zaszczepione po przebytym zakażeniu SARS-CoV-2 (n = 50) oraz osoby zaszczepione bez wcześniejszej infekcji SARS-CoV-2 (n=50). Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost poziomu przeciwciał anti-SARS-CoV-2S w grupie kobiet w porównaniu z mężczyznami z/bez historii COVID-19 jak również w grupie pracowników medycznych w porównaniu z pracownikami niemiedycznymi z/bez historii COVID-19. Poziom przeciwciał anti-SARS-CoV-2S był także znacząco wyższy w grupie osób przed 50 rokiem życia w porównaniu do osób po 50 roku życia z COVID-19 w wywiadzie oraz u osób z ciężkimi objawami podczas COVID-19 niż u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi objawami. Poziomy przeciwciał były także istotnie wyższe w grupach kobiet, mężczyzn, osób przed i po 50 roku życia, w grupach osób z objawami łagodnymi i ciężkimi oraz u pracowników medycznych i niemiedycznych po przebyciu zakażenia COVID-19 w porównaniu do adekwatnych grup bez historii COVID-19 w wywiadzie. Podsumowując, **w badanej populacji pracowników służby zdrowia, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki Pfizer/BioNTech w tym samym okresie, miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 S po 8 miesiącach po szczepieniu były istotnie wyższe u rekonwalescentów niż u osób bez zakażenia COVID-19 w wywiadzie. Biorąc pod uwagę doniesienia odnośnie poziomu przeciwciał u ozdrowieńców po podaniu 1 dawki BNT162b2 i niewielkiego ich wzrostu po 2 dawce oraz fakt, iż po znacznym upływie czasu (w tym badaniu 8 miesięcy) ich poziom jest nadal wysoki, należałoby rozważyć określenie poziomu p/ciał przed podaniem 3 dawki jako ocenę odpowiedzi humoralnej organizmu. W grupie szczególnie narażonej na kontakt z wirusem ocena poziomu przeciwciał powinna być**

wykorzystana jako parametr pomocniczy do optymalizacji strategii szczepień.

Skuteczność preparatu Pfizer/BioNTech na pełnoobjawowe zakażenie przeciwko COVID-19 została wstępnie oceniona na 95%. Szczepionki, podobnie jak naturalne przechorowanie wywołują odpowiedź immunologiczną przeciwko SARS-CoV-2 w celu ochrony gospodarza. Badania sugerują, że po zakażeniu SARS-CoV-2 poziom przeciwciał w surowicy wyleczonego pacjenta może utrzymywać się przez co najmniej 3 miesiące, natomiast w przypadku podania szczepionki ten czas jest znacznie dłuższy. Co więcej, najlepszą odpowiedź humoralną daje przechorowanie COVID-19 i zaszczepienie dwoma dawkami, co zostało opisane w kilku pracach. Mimo, iż pełne zaszczepienie w bardzo dużym stopniu chroni przed zachorowaniem, ciężkim przebiegiem choroby i hospitalizacją to należy mieć na uwadze, że miano przeciwciał poszczepiennych obniża się wraz z upływem czasu i pojawiają się nowe mutacje wirusa. Dlatego wciąż rośnie ryzyko ponownego zakażenia i w coraz większej liczbie krajów zdecydowano o podaniu dawki przypominającej mającej na celu zwiększenie ochrony przed wirusem SARS-CoV-2. W niniejszej pracy oceniono poziom p/ciał anty-SARS-COV-2S w grupie pracowników ochrony zdrowia po ponad 2 miesiącach od poprzedniego pobrania krwi, czyli po 10 miesiącach od podania dwóch dawek BNT162b2 oraz podjęto próbę oceny czynników, które mogą wpływać na ich poziom **(Publikacja B.26)**. Różnice w całkowitym poziomie przeciwciał anty-SARS-CoV-2S pomiędzy pierwszym (po 8 miesiącach) a drugim oznaczeniem (po 10 miesiącach) oraz całkowity poziom przeciwciał anty-SARS-CoV-2S był znacząco wyższy w grupach kobiet, mężczyzn, u osób poniżej i powyżej 50 roku życia, u pracowników z prawidłowym i zwiększonym BMI, u pracowników ze współistniejącymi chorobami i bez tych chorób jak również w grupie pracowników medycznych i niemedycznych, którzy wcześniej przechorowali COVID-19 w porównaniu do tych grup bez historii COVID-19. Wykazaliśmy, iż **poziom p/ciał anty-SARS-COV-2S u pracowników ochrony zdrowia po ponad 10 miesiącach od podania dwóch dawek preparatu BNT162b2 jest nadal wysoki, szczególnie w grupie osób z wcześniejszą infekcją SARS-COV-2 i uległ niewielkiemu spadkowi w porównaniu do poziomu sprzed 2 miesięcy. Jednakże nawet wyższy poziom przeciwciał w tej grupie osób nie gwarantuje bezpieczeństwa i do czasu uzyskania wyników długoterminowej obserwacji dawka przypominająca powinna być zalecana w tej grupie osób.**

W Europie, największą popularnością cieszyły się szczepionki firmy Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1) oraz Pfizer-BioNTech (BNT162b2). We wczesnych badaniach oceniających skuteczność tych szczepionek, szczepionka mRNA BNT162b2 wykazała ponad 90% skuteczność, podczas gdy szczepionka AstraZeneca AZD1222 zawierająca wektor adenowirusowy wykazała 60–70% skuteczność przeciwko zakażeniom objawowym. Raporty z badań klinicznych wykazały, że obie szczepionki charakteryzowały się wysokim bezpieczeństwem i wysoką immunogennością. Liczne badania potwierdziły, że ochrona zapewniana przez dwie dawki szczepionki przeciwko COVID-19 (zakażenie objawowe i bezobjawowe) maleje z czasem. Mimo to dwie dawki szczepionki nadal mogą skutecznie chronić przed ciężkim przebiegiem COVID-19 i śmiercią. W Polsce, we wrześniu 2021 r. rozpoczęto kampanię dawek przypominających w celu utrzymania wysokiego poziomu ochrony populacji najbardziej narażonej na ciężki przebieg COVID-19 (osoby starsze, osoby z chorobami współistniejącymi, pracownicy służby zdrowia), a dawka przypominająca stała się dostępne dla ogółu populacji w listopadzie 2021. Jednak tylko szczepionki Pfizer/BioNTech i Moderna zostały dopuszczone do stosowania jako dawki przypominające. W badaniu tym oceniono miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po podaniu dawki przypominającej BNT162b2 osobom, które wcześniej otrzymały różne szczepionki (Pfizer lub AstraZeneca) i porównaliśmy te miano w zależności od wieku, płci, BMI, obecności chorób współistniejących i historii COVID-19 **(Publikacja B.31)**. W badaniu wzięło udział 192 mieszkańców Olsztyna w wieku od 23 do 77 lat. Kryterium włączenia było zaszczepienie dwiema dawkami BNT162B2 lub ChAdOx1-S w drugim

kwartale 2021 r., a następnie dawką przypominającą BNT162b2 w okresie od 15 grudnia 2021 r. do 15 stycznia 2022 r. Badaną populację podzielono na dwie grupy: osoby szczepione z dwoma dawkami BNT162B2 i osób, które były szczepione dwiema dawkami ChAdOx1-S. Zaobserwowaliśmy, że miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2S były znacząco wyższe w grupie pacjentów, którzy otrzymali szczepionki Pfizer niż AstraZeneca. Całkowite miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2S po szczepieniu Pfizerem były istotnie statystycznie wyższe u kobiet, u pacjentów poniżej i powyżej 50 r.ż., u pacjentów z prawidłowym BMI, z objawami poszczepiennymi, z przebyciem COVID-19 oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi niż po szczepieniu AstraZeneca. Analiza regresji wielokrotnej wykazała, że rodzaj szczepionki był związany z wyższym poziomem przeciwciał ($p < 0,001$). Podsumowując, badanie to wykazało, że **homologiczny schemat szczepienia obejmujący trzy dawki Pfizer/BioNTech wywołuje silniejszą humoralną odpowiedź immunologiczną niż schemat mieszany składający się z dwóch dawek AstraZeneca i dawki przypominającej Pfizer/BioNTech. Zaobserwowaliśmy także, że na humoralną odpowiedź immunologiczną mogą również wpływać czynniki takie jak wiek, płeć czy wcześniejsza infekcja COVID-19.**

Dzięki programom szczepień przeciwko COVID-19 znacząco zmniejszyła się transmisja wirusa a co za tym idzie liczba zachorowań i zgonów z powodu COVID-19. W większości szczepionek przeciwko COVID-19, w tym szczepionki mRNA Pfizer/BioNTech BNT162B2, dwie dawki były wymagane do wywołania odpowiedzi immunologicznej i ochrony przed objawami infekcji. Jednakże, jak pokazały raporty z różnych krajów skuteczność wszystkich szczepionek zmniejszała się z czasem z powodu nowych mutacji wirusów. Ponadto wykazano, że osoby, które nie chorowały wcześniej na COVID-19 wyprodukowały znacząco mniej przeciwciał po szczepieniu niż osoby, które były wcześniej zakażone. Stwierdzono również, że poziom przeciwciał anty-SARS-CoV-2S zmniejsza się w czasie u osób w pełni zaszczepionych. Ostatnie wyniki badań wskazują, że poziom przeciwciał wiąże się z ochroną immunologiczną przeciwko COVID-19. W związku z szybkim rozprzestrzenianiem się wirusa dlatego w celu wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej zalecono szczepienie trzecią „przypominającą” dawką szczepionki. Celem pracy było określenie zmian w poziomie przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u pracowników służby zdrowia 20–40 dni po podaniu trzeciej dawki szczepionki BNT162B2 (**Publikacja B.33**). Grupę badaną stanowiło 50 pracowników służby zdrowia w pełni zaszczepionych trzema dawkami BNT162B2, których podzielono na 2 podgrupy (każda $n=25$) z historią i bez historii COVID-19. Zaobserwowano, iż poziom przeciwciał anty-SARS-CoV2S był znacząco wyższy zarówno w grupie pracowników z historią COVID-19 jak i bez historii COVID-19 po przyjęciu trzeciej dawki w porównaniu z całkowitym poziomem przeciwciał zmierzonym po 8 miesiącach po immunizacji drugą dawką. Wykazaliśmy także, że poziom przeciwciał po przyjęciu 3 dawki szczepionki był znacząco wyższy u osób, które chorowały wcześniej na COVID-19 w porównaniu do osób bez historii COVID-19. Podsumowując, na podstawie tego badania można wnioskować, że **dawka przypominająca szczepionki BNT162b2 wywołała silną humoralną odpowiedź immunologiczną u pracowników służby zdrowia. Miana przeciwciał były znacząco wyższe u osób w pełni zaszczepionych z historią COVID-19, co można przypisać rozwojowi naturalnej odporności. Jednak po dawce przypominającej wzrost miana przeciwciał był niższy u osób, które chorowały na COVID-19 niż u osób bez historii COVID-19. Powyższe obserwacje mogą być wykorzystane do optymalizacji programu szczepień przeciwko COVID-19.**

5. **B.28:** Wolszczak-Biedrzycka B, Zasimowicz-Majewska E, Bieńkowska A, Biedrzycki G, Dorf J, Jelski W. Activity of Total Alcohol Dehydrogenase, Alcohol Dehydrogenase Isoenzymes and Aldehyde Dehydrogenase in the Serum of Patients with Alcoholic Fatty

Liver Disease. Medicina (Kaunas). 2021 Dec 24;58(1):25. doi: 10.3390/medicina58010025.

Praca oryginalna, IF: 2.948, MEiN: 40.000.

6. **B. 32:** Wolszczak-Biedrzycka B, Bieńkowska A, Zasimowicz E, Biedrzycki G, **Dorf J**, Jelski W. An Assessment of the Serum Activity of ADH and ALDH in Patients with Primary Biliary Cholangitis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2022 Dec 28;71(1):2. doi: 10.1007/s00005-022-00667-4.

Praca oryginalna, IF: 3.831, MEiN: 140.000.

Stłuszczenie wątroby definiowane jest jako proces zwiększonej akumulacji związków lipidowych w hepatocytach. Zwykle tłuszcz stanowi 3–5% masy wątroby a przekroczenie tego zakresu o więcej niż 5% prowadzi do stanu określanego jako stłuszczenie wątroby, który jest jednym z najczęstszych zespołów uszkodzenia wątroby o etiologii alkoholowej. Wątroba jest głównym narządem, który metabolizuje alkohol etylowy poprzez szlak oksydacyjny z udziałem dehydrogenazy alkoholowej (ADH) i dehydrogenazy aldehydowej (ALDH). Stłuszczenie, jako najwcześniejsze stadium alkoholowej choroby wątroby, rozwija się bardzo szybko i może ujawnić się w postaci wakuoli tłuszczowych już po 3–7 dniach nadmiernego spożycia alkoholu. Pełne rozpoznanie stłuszczenia wątroby powinno być oparte o wywiad, objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych, badania ultrasonograficznego oraz tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Złotym standardem w diagnostyce stłuszczenia wątroby jest biopsja dlatego wciąż poszukuje się mniej inwazyjnych markerów choroby. W hepatocytach wykazano obecność ADH całkowitej i izoenzymów ADH klasy I, II i III oraz ALDH. Uważa się, że aktywność enzymu w surowicy zależy od stopnia uszkodzenia komórek wątrobowych w wyniku toksycznego działania alkoholu etylowego. W niniejszym badaniu oceniono zmiany aktywności dehydrogenazy alkoholowej, jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej oraz ich przydatność diagnostyczną w surowicy pacjentów z alkoholową chorobą wątroby (**Publikacja B.28**). Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost aktywności całkowitej ADH, ADH I oraz ADH II w surowicy chorych z alkoholową chorobą wątroby w porównaniu do grupy osób zdrowych. Izoenzymy ADH I i II oraz całkowita ADH wykazały istotny statystycznie wzrost wraz z zaawansowaniem stopnia marskości wątroby zgodnie z klasyfikacją METAVIR. Analiza krzywej ROC wykazała iż, ADH I, ADH II oraz całkowita ADH różnicują pacjentów z alkoholową chorobą wątroby od osób zdrowych w umiarkowanym stopniu (odpowiednio AUC dla ADH I=0,784, dla ADH II=0,758, dla ADH całkowitej=0,706). W pracy tej wykazano **możliwość zastosowania dehydrogenazy alkoholowej (i jej izoenzymów) oraz dehydrogenazy aldehydowej w diagnostyce stłuszczenia wątroby. Na podstawie wyników badań wykazano, że znaczny wzrost ADH I, ADH II i całkowitej aktywności ADH w surowicy krwi pacjentów ze stłuszczeniem wątroby jest spowodowany poprzez uwalnianie tych izoenzymów z komórek wątroby zmienionych przez stłuszczenie. Ocena wskaźników przydatności diagnostycznej implikuje możliwość zastosowania klasy I i II izoenzymów oraz ADH całkowitej jako markera stłuszczenia wątroby.**

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która prowadzi do stopniowego niszczenia wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Choroba jest diagnozowana na podstawie miana przeciwciał antymitochondrialnych w surowicy (AMA). W badaniach laboratoryjnych w przebiegu PBC obserwuje się wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP), gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy asparaginiananowej (AST) i alaninowej, podwyższony poziom cholesterolu całkowitego oraz podwyższony poziom immunoglobuliny M. Liczne badania wykazały zmiany aktywności dehydrogenazy alkoholowej (ADH), jej izoenzymów i dehydrogenazy aldehydowej (ALDH) w surowicy krwi pacjentów z

różnymi chorobami wątroby, w tym zapaleniem czy nowotworami wątroby jednakże do tej pory nie zbadano aktywności tych enzymów w PBC. Dlatego celem tego badania była ocena aktywności ADH, jej izoenzymów oraz ALDH u pacjentów z PBC i ocena ich przydatności w diagnostyce tej choroby (**Publikacja B.32**). Wykazano istotny statystycznie wzrost aktywności całkowitej ADH oraz izoenzymu I w surowicy krwi pacjentów z PBC w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych izoenzymów ADH oraz ALDH różnice nie były istotne statystycznie pomiędzy obiema grupami. Wartość AUC dla izoenzymu I wynosiła 0,751 a dla całkowitej ADH 0,714. Podsumowując, **wykazaliśmy znaczący wzrost aktywności ADH klasy I i ADH całkowitej w surowicy krwi pacjentów z PBC spowodowany uwalnianiem izoenzymu I ADH z hepatocytów podczas rozwoju choroby. Ponadto, całkowita ADH oraz izoenzym klasy I mogą być wykorzystane jako markery diagnostyczne progresji PBC.**

7. **B.44:** Kosidło JW, Wolszczak-Biedrzycka B, Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, Dorf J. Clinical Significance and Diagnostic Utility of NLR, LMR, PLR and SII in the Course of COVID-19: A Literature Review. *J Inflamm Res.* 2023 Feb 11;16:539-562. doi: 10.2147/JIR.S395331.
Praca poglądowa, IF: 4.631, MEiN: 140.000.
8. **B.34:** Wolszczak-Biedrzycka B, Dorf J, Milewska A, Łukaszyk M, Naumnik W, Kosidło JW, Dymicka-Piekarska V. The diagnostic value of inflammatory markers (CRP, IL-6, CRP/IL-6, CRP/L, LCR) for assessing the severity of COVID-19 symptoms based on the MEWS and predicting the risk of mortality. *J Inflamm Res.* 2023;16:2173-2188. <https://doi.org/10.2147/JIR.S406658>.
Praca oryginalna, IF: 4.631, MEiN: 140.000.
9. **B.35:** Dymicka-Piekarska V, Dorf J, Milewska A, Łukaszyk M, Kosidło JW, Kamińska J, Wolszczak-Biedrzycka B, Naumnik W. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and Lymphocyte/monocyte ratio (LMR) - the best risk of death inflammatory biomarker in patients with COVID-19. *J Inflamm Res.* 2023;16:2209-2222. <https://doi.org/10.2147/JIR.S409871>.
Praca oryginalna, IF: 4.631, MEiN: 140.000.

W ramach naszej współpracy powstała praca przeglądowa, w której podsumowaliśmy aktualny stan wiedzy na temat znaczenia klinicznego i przydatności diagnostycznej wskaźników tj. NLR, LMR, PLR i SII w przebiegu COVID-19 (**Publikacja B.44**). W COVID-19 obserwujemy znaczną dynamikę zmian stanu klinicznego pacjentów, spowodowaną hiperaktywacją układu immunologicznego. Mechanizm ten wiąże się z licznymi zmianami w badaniach laboratoryjnych, m.in. w parametrach biochemicznych i hematologicznych. Pełna morfologia krwi, która ilościowo i jakościowo ocenia populację komórek krwi jest powszechnie stosowanym i skutecznym narzędziem do oceny stanu klinicznego pacjenta. Wskaźniki takie jak NLR, LMR, PLR czy SII, obliczone na podstawie liczby poszczególnych populacji krwinek, mogą okazać się przydatne dla klinicystów w ocenie stanu pacjenta i nasilenia stanu zapalnego w przebiegu COVID-19 co może znacząco ułatwić dobór optymalnej terapii. Liczne badania potwierdzają dużą wartość diagnostyczną NLR, LMR, PLR oraz SII w ocenie ciężkości stanu zapalnego w przebiegu zakażenia wywołanego wirusem SARS-CoV-2 oraz przydatność w ocenie ryzyka pogorszenia stanu zdrowia lub śmierci. Identyfikacja biomarkerów stanu zapalnego mogłaby pomóc w wyselekcjonowaniu grupy pacjentów narażonych na ciężki przebieg COVID-19 i obciążonych wysokim ryzykiem zgonu.

Większość pacjentów z COVID-19 ma łagodne objawy i dobre rokowanie, co więcej występują przypadki bezobjawowe, jednak wciąż należy pamiętać, że COVID-19 może cechować

się także ciężkim przebiegiem choroby. Objawy kliniczne zmieniają się szybko, a postępująca choroba może prowadzić do niedotlenienia, dysfunkcji wielu narządów i w konsekwencji do śmierci. Do tej pory nie opisano parametrów laboratoryjnych pozwalających przewidzieć nasilenie i progresję choroby, a ocena stopnia zaawansowania choroby opiera się głównie na objawach klinicznych. Dlatego też niezwykle istotne jest opracowanie nowych markerów pozwalających na rozróżnienie stopnia ciężkości choroby ale co pozwoliłoby również na optymalizację leczenia, poprawę stanu klinicznego pacjentów z COVID-19 i zmniejszenie śmiertelności. Duże znaczenie przypisuje się zjawisku burzy cytokinowej cechującej się wzmożoną produkcją interleukiny 6 (IL-6), która jest zidentyfikowana jako czynnik ryzyka szybkiej progresji choroby. Dostępne są doniesienia mówiące o korelacji pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) oraz IL-6, a ciężkością przebiegu COVID-19 oraz ryzykiem zgonu występującym u pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 dlatego też celem naszego badania była retrospektywna ocena poziomu parametrów stanu zapalnego tj. CRP, IL-6, oraz wskaźników – CRP/IL-6, CRP/L, LCR, analiza danych demograficznych oraz występowania chorób współistniejących u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby wg skali MEWS oraz ocena ryzyka śmiertelności pacjentów z COVID-19 (**Publikacja B.34**). Analiza ROC wykazała, że CRP, CRP/L, LCR i IL-6 mogą być przydatnymi parametrami do różnicowania ciężkich od łagodnych przypadków COVID-19 jak również w ocenie ryzyka zgonu z powodu COVID-19. Zaobserwowaliśmy dodatnią korelację między CRP ($p=0,029$, $R=0,115$) a CRP/L ($p=0,016$, $R=0,126$) oraz ujemną korelację między LCR ($p=0,023$, $R=-0,121$) a chorobami współistniejącymi. Co ciekawe, wykazano dodatnią korelację między CRP a współistniejącą chorobą niedokrwinną serca ($p=0,045$, $R=0,106$). IL-6 była ujemnie skorelowana z nadciśnieniem tętniczym ($p=0,044$, $R=-0,108$), przyspieszonym oddechem ($p=0,049$, $R=-0,105$) i saturacją ($p=0,004$, $R=-0,153$). Stwierdzono również istotne korelacje między CRP/IL-6 a zapaleniem płuc ($p=0,009$, $R=-0,139$). Przeprowadzono jedno- i wieloczynnikową analizę modelu regresji Cox'a, w których ocenie poddano m.in. CRP/L i wiek. Pacjentów podzielono na: dwie grupy ze względu na poziom CRP/L (cuf off: mediana=80.675) oraz na trzy grupy ze względu na wiek: ≤ 55 lat; 55-75; >75 lat. CRP/L oraz wiek wiązały się ze znacznie wyższym ryzykiem zgonu (odpowiednio $HR=1,001$; $p=0,004$; $HR=1,071$; $p<0,0001$). **Niniejsze badanie wykazało, że markery stanu zapalnego CRP, IL-6, CRP/IL-6, CRP/L, LCR istotnie wzrastają wraz z postępem choroby ocenianym na podstawie MEWS u pacjentów z COVID-19. Parametry te mogą być również przydatne do oceny ryzyka śmiertelności z powodu COVID-19 i różnicowania pacjentów z łagodnymi i ciężkimi objawami choroby. Wyniki tego badania mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki, leczenia i przewidywania progresji choroby u pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2.**

W związku z tym, że komórki krwi (neutrofile, limfocyty, monocyty i płytki krwi) odgrywają istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej (SIR – sequential immune responses), ich ocena ilościowa może być pośrednim wskaźnikiem SIR-u u pacjentów z różnymi chorobami o podłożu zapalnym, w tym z COVID-19. Morfologia krwi, jako badanie szeroko dostępne i stosunkowo tanie, dostarcza informacji o składzie ilościowym głównych krwinek. Oprócz podstawowych parametrów opisujących populację leukocytów, erytrocytów i płytek krwi, pozwala także na dokonanie rozdziału leukocytów na poszczególne frakcje. Do wskaźników wyliczanych z morfologii krwi które mogłyby być wykorzystywane w diagnostyce rutynowej należą: NLR, dNLR, LMR, PLR i NLPR. Wskaźniki te w ostatnich latach zyskały na znaczeniu nie tylko w diagnostyce, ale także jako obiecujące markery predykcyjne w wielu stanach chorobowych m. in. w nowotworach, ostrym, zespole wieńcowym, chorobach sercowo-naczyniowych a ostatnio także w przebiegu COVID-19. Ich wartości korelują m.in. z ciężkim przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem oraz krótszym przeżyciem OS (overall survival). Jak wiadomo wirus SARS-CoV-2 charakteryzuje się dużą

zakaźnością, a u części pacjentów przebiega z poważnymi powikłaniami i wysoką śmiertelnością, zwłaszcza u osób starszych. Dlatego poszukiwanie nowych parametrów prognostycznych, które mogą pomóc w szybkiej identyfikacji pacjentów zagrożonych ciężkim przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2 jest niezwykle ważne, a poprawa diagnostyki to główne cele stojące przed współczesną medycyną. Celem pracy, była ocena przydatności diagnostycznej i wartości prognostycznej ogólnoustrojowych biomarkerów zapalnych (NLR, dNLR, LPR, LMR, NLPR) u chorych na COVID-19 podzielonych według klasyfikacji MEWS (**Publikacja B.35**). Analiza statystyczna przeprowadzona testem ANOVA Kruskala-Wallisa wykazała, że wartości NLR i dNLR pomiędzy czterema grupami pacjentów podzielonymi według klasyfikacji MEWS różnią się istotnie statystycznie (odpowiednio $p=0,0117$, $p=0,0224$). Analiza ROC wykazała, że NLR, dNLR i NLPR mogą być wykorzystywane w różnicowaniu ciężkich i łagodnych przypadków COVID-19. Krzywe ROC dla NLR, dNLR, LMR, PLR i NLPR zostały utworzone w celu określenia, czy markery te mogą być przydatne w prognozowaniu śmiertelności u pacjentów z COVID-19. Wartości AUC dla NLR, dNLR i LMR wynosiły powyżej 0,6 co wskazuje, że markery te mogą być wykorzystane do oceny ryzyka śmiertelności. Przeprowadziliśmy analizę modelu regresji COX i krzywą Kaplana-Meiera, aby zidentyfikować możliwe niezależne predyktory śmierci w przebiegu COVID-19. W analizie przeżycia analizowano choroby współistniejące (cukrzyca, otyłość, nadciśnienie tętnicze, niewydolność wieńcowa serca), wiek, płeć oraz biomarkery SIR (NLR, dNLR, LMR, PLR i NLPR). Nasza analiza wykazała, że wzrastający wiek pacjentów (HR 1,072, 95% CI 1,040-1,106), NLR (HR 1,050, 95% CI 1,018-1,083) i LMR (HR 1,021, 95% CI 1,004-1,038) zostały zidentyfikowane jako niezależne czynniki związane ze śmiertelnością zgodnie z wielowymiarową analizą regresji Coxa. W całej analizowanej grupie prawdopodobieństwo przeżycia jednego tygodnia wynosiło 0.943 (SE=0.012), dwóch tygodni: 0.903 (SE=0.017), trzech: 0.846 (SE=0.028), czterech tygodni: 0.779 (SE =0.046). Wartość NLR $>5,56$ oraz LMR $<2,23$, były związane z wyższą śmiertelnością. **Podsumowując, nasza analiza została przeprowadzona w celu przewidywania możliwych czynników zwiększających potrzebę przyjęcia do szpitala. Spośród wszystkich badanych klinicznie czynników NLR i dNLR mogą szybko identyfikować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z cięższym przebiegiem COVID-19 we wczesnym stadium, a razem NLR z LMR mogą stanowić niezależne czynniki ryzyka zgonu podczas hospitalizacji.**

W załącznikach nr 8d-e przedstawiam zaświadczenia potwierdzające współpracę.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu – Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

W styczniu 2020 roku wraz z prof. dr hab. Violetą Dymicką-Piekarską rozpoczęłam współpracę naukową z dr hab. n. med. Ewą M. Kratz z Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Celem współpracy naukowej była ocena roli komórek takich jak makrofagi, neutrofile czy płytki krwi w mikrośrodkowisku guza nowotworowego oraz ocena zmienności glikozylacji wybranych glikoprotein obecnych w surowicy i/lub osoczu oraz wybranych parametrów redoks w kontekście rozwijającego się stanu zapalnego u chorych na COVID-19 oraz u osób po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2.

W ramach współpracy powstała publikacja naukowa:

1. **B.43:** Dymicka-Piekarska V, Koper-Lenkiewicz OM, **Zińczuk J**, Kratz E, Kamińska J. Inflammatory cell associated tumors. Not.1007/s00262-020-02758-7.
Praca oryginalna, IF: 5.442, MEiN: 140.000.

Powszechnie wiadomo, że różne komórki zapalne mogą naciekać komórki nowotworowe.

Obok TAM (makrofagi związane z nowotworem), TAF (fibroblasty związane z nowotworem) i TAN (neutrofile związane z nowotworem) również płytki krwi tworzą mikrośrodowisko guza. Biorąc pod uwagę rolę płytek krwi w rozwoju nowotworów, zdecydowaliśmy się wprowadzić nowy termin: płytki krwi związane z nowotworem – TAP (**Publikacja B.43**). Płytki krwi jako pierwsze pojawiają się w miejscu procesu zapalnego towarzyszącego rozwojowi nowotworu. W ciągu pierwszych kilku godzin od rozpoczęcia kolonizacji komórek nowotworowych agregaty płytkowo-guzowe są odpowiedzialne za rekrutację neutrofilów, a następnie uwalniają szereg czynników związanych ze wzrostem guza, przerzutami i neoangiogenezą. Z drugiej strony, wykazano również, że czynniki dostarczane z płytek krwi mogą wywoływać działanie cytotoksyczne na proliferujące komórki nowotworowe, a nawet nasilają apoptozę. Niewątpliwie rola TAP wydaje się być bardziej złożona w porównaniu z rolą neutrofilów i makrofagów co nie pozwala na ich łatwy podział na TAP P1 i TAP P2. Niemniej jednak, lepsze zbadanie interakcji między płytkami krwi i komórkami nowotworowymi może pomóc w zaproponowaniu nowych celów terapeutycznych oraz wspierać lub poprawić skuteczność terapii przeciwnowotworowych.

W załączniku nr 8f przedstawiam umowę potwierdzającą współpracę.

Polska Akademia Nauk w Olsztynie – Zakład Biologii i Patologii Człowieka Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności

W styczniu 2020r. wraz z prof. dr hab. Violetą Dymicką-Piekarską, dr hab. n. med. Olgą Koper-Lenkiewicz oraz dr n. med. Joanną Kamińską rozpoczęłam współpracę naukową z prof. Dariuszem Janem Skarżyńskim i jego zespołem badawczym z Zakładu Biologii i Patologii Człowieka Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie oraz prof. dr hab. med. Sławomirem Wołczyńskim z Kliniki Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Celem współpracy naukowej jest poszukiwanie molekularnych mechanizmów interakcji pomiędzy jądrowymi i błonowymi receptorami progesteronowymi a wybranymi białkami w biologii nowotworów ośrodkowego układu nerwowego oraz jelita grubego.

Manuskrypt będący efektem współpracy pt. „New insight on the possible mechanism of progesterone and neudesin role in colorectal cancer development” jest w trakcie przygotowywania do druku.

W załączniku nr 8g przedstawiam zaświadczenie potwierdzające współpracę.

Współpraca krajowa – Szpital Miejski im. PCK w Białymstoku – Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii

W styczniu 2020r. rozpoczęłam współpracę naukową z dr n. med. Adamem Markowskim z Oddziału Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Szpitala Miejskiego im. PCK w Białymstoku. Celem współpracy była analiza porównawcza profilu sfingolipidów w masie guza i prawidłowej błonie śluzowej jelita grubego oraz we krwi chorych z RJG oraz w ocena wartości diagnostycznej sfingolipidów w diagnostyce raka jelita grubego.

W ramach tej współpracy powstała publikacja naukowa:

1. **B.17:** Markowski A, Błachnio-Zabielska A, Guzińska-Ustymowicz K, Markowska A, Pogodzińska K, Roszczyc K, **Zińczuk J**, Zabielski P. Ceramides Profile Identifies Patients with More Advanced Stages of Colorectal Cancer. *Biomolecules*.
Praca oryginalna, IF: 4.879, MEiN: 100.000.

Wśród tysięcy różnych lipidów badanych podczas eksperymentalnej apoptozy, akumulacja

sfingolipidów odpowiadała za prawie 90% zmian w linii komórkowej ludzkiego raka jelita grubego. Ceramidy są centralnymi cząsteczkami bioaktywnymi w metabolizmie sfingolipidów a ich zawartość w komórce zależy od równowagi między szybkością ich wytwarzania i degradacji. Ceramidy są niezbędnymi składnikami błon komórkowych, a w odpowiedzi na bodźce fizjologiczne lub stresowe ulegają gwałtownej przemianie, co istotnie zmienia ich właściwości biofizyczne. Ponadto, ceramidy uczestniczą w wewnątrzkomórkowych szlakach sygnałowych jako kluczowi mediatorzy różnych procesów komórkowych – biorą udział w migracji i adhezji komórek, starzeniu, odpowiedzi zapalnej, proliferacji i różnicowaniu. Liczne prace sugerują, że ceramidy mogą być zaangażowane i progresję nowotworu. Defekty w metabolizmie ceramidów w komórkach nowotworowych mogą przyczyniać się do ich nieprawidłowej proliferacji i przeżycia. Dostępne dane wskazują, że ich metabolizm jest zmieniony w różnych typach nowotworów. Biorąc pod uwagę, że ceramidy hamują ekspresję enzymów proteolitycznych macierzy zwanych metaloproteinazami, które odgrywają kluczową rolę w inwazji i przerzutach nowotworu, sugeruje się, że ceramidy mogą więc hamować progresję nowotworu. Jednak mechanizmy, dzięki którym sfingolipidy przyczyniają się do powstawania raka, są nadal niejasne. Dlatego też celem pracy była analiza porównawcza profili sfingolipidów w tkance nowotworowej i prawidłowej błonie śluzowej jelita grubego oraz w surowicy krwi oraz poszerzenie wiedzy na temat roli sfingolipidów w powstawaniu nowotworów. Ponadto, celem było zidentyfikowanie tych ceramidów we krwi, które mogłyby służyć jako biomarkery raka jelita grubego (**Publikacja B.17**). Wykazaliśmy znacząco wyższą zawartość Sph, S1P, SPA, C14:0-Cer, C24:0-Cer oraz znacząco niższą C18:0-Cer i C20:0-Cer w tkance raka jelita grubego w porównaniu z prawidłową błoną śluzową. Zbadaliśmy również poziom sfingolipidów w zależności od lokalizacji guza nowotworowego w jelicie grubym. Najniższy poziom ceramidów był w guzach esicy i jelita ślepego, a największy w guzach odbytnicy a różnica ta była istotna statystycznie. Zaobserwowaliśmy znacząco wyższą zawartość C20:0-Cer i C24:1-Cer w guzie w zaawansowanym (TNM III+IV) w porównaniu do TNM I+II. Ponadto, wykazano wyższe stężenie w osoczu C16:0-Cer, C18:1-Cer i C20:0-Cer w grupie pacjentów z wyższym stopniem zaawansowania choroby nowotworowej (TNM III+IV) w porównaniu do stopnia zaawansowania TNM I+II. Osoczowe C24:1-Cer, C18:1-Cer i C16:0-Cer były dodatkowo skorelowane ze stopniem zaawansowania TNM. Podobną zależność stwierdzono dla C20:0-Cer, C18:1-Cer i C16:0-Cer i przerzutów do węzłów chłonnych. Nasze badania wykazały, że stężenia czterech ceramidów (C16:0-Cer, C18:1-Cer, C20:0-Cer i C24:1-Cer) znacząco zmieniają się w osoczu pacjentów z zaawansowanym RJG jednak AUC wynosiło >0,7 tylko dla C16:0-Cer (AUC=0,725, p=0,008) oraz dla C18:1-Cer (AUC=0,705, p=0,0125). Oznacza to, że istnieje ponad 70% szansa, że model będzie w stanie rozróżnić pacjentów pomiędzy wczesnym (stadium TNM I+II) a zaawansowanym (stadium TNM III+IV) RJG. Dlatego wykazano istotnie większe ryzyko zaawansowanego raka jelita grubego, gdy stężenie C16:0-Cer w osoczu było wyższe niż 412,61 pmol/mL a stężenie C18:1-Cer w osoczu było wyższe niż 5,93 pmol/ml.

Podsumowując, nasza analiza wykazała różnice w jakościowym i ilościowym profilu ceramidów w tkance raka jelita grubego w porównaniu z prawidłową błoną śluzową. Zaobserwowaliśmy wzrost zawartości niektórych ceramidów w tkance nowotworowej, zgodnie ze wzrostem stopnia zaawansowania raka jelita grubego według klasyfikacji TNM. Ponadto udowodniliśmy, że zawartość krążących ceramidów zmienia się istotnie u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i znaleźliśmy optymalną wartość odcięcia dla tego stadium. Niektóre z oznaczanych ceramidów w osoczu mogą być przydatnymi biomarkerami do diagnostyki, dokładniejszej oceny stopnia zaawansowania RJG, kontrolowania progresji raka lub efektów leczenia, np. nawrotu po radykalnej resekcji chirurgicznej. Uważamy, że połączony pomiar stężeń kilku ceramidów w osoczu może pomóc odróżnić zmiany we

wczesnym stadium od zaawansowanego raka jelita grubego i może pomóc w stworzeniu testu przesiewowego w celu wykrycia wczesnego raka jelita grubego.

W załączniku nr 8h przedstawiam zaświadczenie potwierdzające współpracę.

6.2.3. Badania własne realizowane we współpracy z innymi jednostkami Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Swoją działalność naukową rozpoczęłam już na studiach (Analityka medyczna, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) w Kołach Naukowych przy Zakładzie Patomorfologii Ogólnej i Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej. Tematem realizowanych badań naukowych była ocena aktywności dehydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej w surowicy pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki oraz opis ciekawych przypadków klinicznych (Jednoczesna obecność gruczolakoraka podścieliskowego przewodu pokarmowego i rakowiaka w żołądku oraz Promienica esicy imitująca guz jajnika). Wyniki pracy naukowej zostały przedstawione w komunikatach zjazdowych (polskie streszczenia zjazdowe).

Podczas studiach doktoranckich realizowanych w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej moje badania naukowe były związane głównie z oceną zmian przednowotworowych w trzustce (śródnabłonkowa neoplazja trzustki) w różnych schorzeniach tego narządu. Aby zbadać/ocenić czynniki/mechanizmy odpowiedzialne za rozwój zmian przednowotworowych w trzustce oceniona została ekspresja białek regulatorowych cyklu komórkowego, ekspresja mucyn, ekspresja białek adhezyjnych z rodziny antygenu karcynoembrionalnego (CEACAM) oraz białek wiążących aktynę (aktylina-4, fascyna-1). Prace badawcze w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej zaowocowały także publikacjami, w których oceniona została ekspresja wybranych białek adhezyjnych (fascyna-1, EpCAM, tensyna 1, 2, 3, 4) w gruczolakoraku przewodowym trzustki, raku jelita grubego i raku żołądka.

Aktualnie kontynuując tematykę zagadnienia stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego, prowadzę również badania naukowe oceniające homeostazę redoks u pacjentów z rakiem trzustki. Celem moich badań jest zbadanie roli stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego w rozwoju raka trzustki a także ocena wpływu lokalizacji nowotworu (głowa vs trzon i ogon trzustki) oraz przedoperacyjnego leczenia żywieniowego na układy antyoksydacyjne krwi/stres oksydacyjny i wystąpienie powikłań u pacjentów po chirurgicznej resekcji guza. Zajmuję się także oceną przydatności diagnostycznej biomarkerów stresu oksydacyjnego we krwi i moczu pacjentów z rakiem trzustki.

Obszarem moich zainteresowań są również zaburzenia równowagi antyoksydacyjnej/oksydacyjnej u pacjentów z COVID-19 w zależności od stopnia ciężkości objawów klinicznych według skali MEWS oraz ocena przydatności diagnostycznej biomarkerów redoks w różnym materiale biologicznym (krew, mocz) w tej jednostce chorobowej.

W swoich badaniach wykorzystuję materiał kliniczny taki jak krew, mocz, tkanki pooperacyjne (świeże, mrożone, utrwalone w formalinie i zatopione w kostkach parafinowych).

W ramach prowadzonych badań stosuję różne metody badawcze: immunohistochemiczne, immunoenzymatyczne (ELISA), metody z wykorzystaniem technologii Luminex (multiplex ELISA) oraz metody spektroskopowe (spektrofluorymetria, spektrokolorymetria, turbidymetria).

Ocena śród nabłonkowej neoplazji trzustki (PanIN – Pancreatic Intraepithelial Neoplasia) w różnych schorzeniach tego narządu oraz znaczenie ekspresji wybranych białek w rozwoju śród nabłonkowej neoplazji trzustki

1. **B.1: Zińczuk J**, Zaręba K, Konarzewska-Duchnowska E, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B, Kemona A, Pryczynicz A. Assessment of the presence of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Prog Health Sci* 2017 : 7, 2, s. 43-49.
Praca oryginalna, MEiN: 20.000.
2. **B.2: Zińczuk J**, Zaręba K, Pryczynicz A, Kuczyńska P, Boroń Z, Ustymowicz W, Maciorkowska M, Ćwiklińska-Dworakowska M, Baszun M, Jelski S, Guzińska-Ustymowicz K. Significance of mucin expression in pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) – precursor lesions of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Prog Health Sci* 2018 : 8, 1, s. 63-73.
Praca oryginalna, MEiN: 20.000.
3. **B.5: Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B, Kemona A, Pryczynicz A. p16, p21, and p53 proteins play an important role in development of pancreatic intraepithelial neoplastic. *Ir J Med Sci.* 2018 Aug;187(3):629-637.
Praca oryginalna, IF: 1.031, MEiN: 40.000.
4. **B.6: Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B, Kemona A, Pryczynicz A. Expression of chosen cell cycle and proliferation markers in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(2):118-126.
Praca oryginalna, MEiN: 40.000.
5. **B.11: Zińczuk J**, Zaręba K, Romaniuk W, Kamińska D, Nizioł M, Baszun M, Kędra B, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. Expression of Chosen Carcinoembryonic-Related Cell Adhesion Molecules in Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN) Associated with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC). *Int J Med Sci.* 2019 Apr 25;16(4):583-592.
Praca oryginalna, IF: 2.523, MEiN: 70.000.
6. **B.18: Misiura M, Zińczuk J**, Zaręba K, Kamińska D, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. Actin-Bundling Proteins (Actinin-4 and Fascin-1) are Involved in the Development of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN). *Am J Med Sci.* 2020 Mar;359(3):147-155.
Praca oryginalna, IF: 2.378, MEiN: 40.000.

Gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC) jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów, ze średnim czasem przeżycia krótszym niż sześć miesięcy i całkowitym 5-letnim wskaźnikiem przeżycia poniżej 6%. W celu zmniejszenia śmiertelności chorych na raka trzustki należałoby opracować testy wykrywające zmiany przedrakowe. Najczęstszą i najlepiej zdefiniowaną zmianą prekursorową prowadzącą do PDAC jest śród nabłonkowa neoplazja trzustki (PanIN) – mikroskopijne brodawkowate lub płaskie, nieinwazyjne zmiany nabłonka powstające w przewodach trzustkowych, których średnica nie przekracza 5 mm. W zależności od stopnia zaawansowania zmian architektonicznych i cytologicznych w przewodach trzustkowych, PanIN dzieli się na trzy stopnie: PanIN 1 – zmiany niskiego stopnia (PanIN 1a – płaskie, PanIN 1B – mikrobrodawkowate); PanIN 2 – zmiany średniego stopnia; oraz PanIN 3 o wysokim stopniu zaawansowania, który może przekształcić się w inwazyjną postać raka – gruczolakoraka przewodowego trzustki. Celem pracy była ocena obecności i stopnia zaawansowania śród nabłonkowej neoplazji trzustki w różnych chorobach trzustki (**Publikacja B.1**). W grupie 94 pacjentów, u których jako chorobę podstawową zdiagnozowano: gruczolakoraka przewodowego trzustki, guza neuroendokrynnego, przewlekłe

zapalenie trzustki lub torbiele trzustki znaleziono 276 zmian PanIN o różnym stopniu zaawansowania. Najczęściej występującymi zmianami były PanIN 1A i 1B stanowiąc łącznie 68.2% wszystkich znalezionych zmian. Zaobserwowaliśmy dodatnią korelację PanIN z wiekiem pacjentów z wyższą częstością występowania PanIN 2 i 3 u osób >60 roku życia co wskazuje, że wiek może być istotnym czynnikiem związanym z rozwojem śródnałonkowej neoplazji trzustki. Nie wykazaliśmy jednak istotnych różnic w częstości występowania PanIN w zależności od płci, lokalizacji czy rodzaju choroby podstawowej. Jednakże, zmiany typu PanIN były obecne we wszystkich analizowanych jednostkach chorobowych tj. gruczolakoraki przewodowe trzustki, guzy neuroendokrynne, przewlekłe zapalenie trzustki i torbiele trzustki. **Chociaż śródnałonkowa neoplazja trzustki jest uważana za zmianę prekursorową gruczolakoraka przewodowego trzustki, może pojawić się także w chorobach nienowotworowych, takich jak przewlekłe zapalenie czy torbiele trzustki. Nasze badanie wykazało, że wiek jest ważnym czynnikiem w rozwoju śródnałonkowej neoplazji trzustki. Sugeruje to, że obecność PanIN w chorobach nienowotworowych u osób starszych może skutkować zwiększonym ryzykiem rozwoju raka trzustki w przyszłości.**

Liczne badania wykazały, że gruczolakorak przewodowy trzustki rozwija się w wyniku transformacji nowotworowej komórek nabłonkowych przewodów trzustkowych. Prawidłowy nabłonek sześcienny pozbawiony śluzu wyściełający przewody trzustkowe zostaje zastąpiony cylindrycznymi komórkami nabłonka posiadającymi zdolność wytwarzania śluzu. Mucyny – wielkocząsteczkowe glikoproteiny są jednym ze składników śluzu wydzielanego przez komórki nabłonkowe w śródnałonkowej neoplazji trzustki. W oparciu o strukturę i funkcję cząsteczki, mucyny dzieli się na 3 kategorie: mucyny związane z błoną np. MUC1, MUC4; mucyny wydzielnicze (żelotwórcze) np. MUC5AC czy mucyny rozpuszczalne – MUC7. Ponieważ mucyny związane z błoną mogą działać jako ligandy dla komórek adhezyjnych z rodziny selektyn, uważa się, że odgrywają one ważną rolę w reakcjach wewnątrzkomórkowych. Żelotwórcze mucyny przyczyniają się do produkcji śluzu poprzez tworzenie sieci trójwymiarowej za pomocą domen oligomeryzacyjnych, chroniąc w ten sposób nabłonek przed różnymi uszkodzeniami, tj. urazami, stanami zapalnymi, bakteriami, wirusami, zmianami pH itp. Zmiany struktury zarówno białek, jak i cukrów towarzyszą nieodłącznie komórkom nowotworowym i powodują wzrost lub spadek ekspresji danej apomucyny i/lub zmiany rodzaju wytwarzanych mucyn. Dlatego celem pracy była ocena i porównanie ekspresji mucyn 1, 4 i 5AC pomiędzy różnymi stopniami śródnałonkowej neoplazji trzustki i prawidłowymi przewodami trzustkowymi (**Publikacja B.2**). Wykazaliśmy korelacje ekspresji mucyn 1, 4 i 5AC z obecnością i stopniem śródnałonkowej neoplazji trzustki ($p < 0,001$). Ekspresje tych białek wzrastały wraz ze stopniem zaawansowania PanIN. Zaobserwowaliśmy także, że wyższa ekspresja mucyny 1 ($p=0,001$), mucyny 4 ($p=0,007$) i mucyny 5AC ($p=0,027$) jest związana z lokalizacją śródnałonkowej neoplazji trzustki w trzustce. Najwyższą ekspresję MUC-1 stwierdzono w trzonie, MUC-4 w głowie, a MUC-5AC w trzonie i ogonie trzustki. Ekspresja mucyny 5AC była istotnie wyższa w śródnałonkowej neoplazji trzustki u pacjentów gruczolakorakiem przewodowym trzustki niż w przypadku zapalenia trzustki i torbieli trzustki. **Podsumowując, ekspresja mucyn 1, 4 i 5AC wzrastała wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania śródnałonkowej neoplazji trzustki i nie występowała w prawidłowych przewodach trzustkowych. Sugeruje to, że jest to zjawisko występujące we wczesnej fazie kancerogenezy w trzustce i występuje już na etapie rozwoju zmian prekursorowych o niskim stopniu zaawansowania – począwszy od śródnałonkowej neoplazji trzustki typu 1A, a skończywszy na zaawansowanych zmianach typu PanIN 3.**

Zaobserwowano, że deregulacja cyklu komórkowego jest jedną z charakterystycznych cech nowotworu i występuje również podczas rozwoju gruczolakoraka przewodowego trzustki. W PDAC

wykazano wiele mutacji genów supresorowych nowotworów m.in. mutacje genu *p16* czy *TP53*. Mutacje te wykazano również w śród nabłonkowej neoplazji trzustki. Inaktywacja genu *p16* lub *TP53* może powodować rozregulowanie cyklu komórkowego i skutkuje inaktywacją innych białek biorących udział w tym procesie. Celem pracy była ocena ekspresji białek regulatorowych cyklu komórkowego takich jak *p16*, *p21* i *p53* w śród nabłonkowej neoplazji trzustki. Ponadto, biorąc pod uwagę rolę tych białek w cyklu komórkowym, celem badania była również ocena korelacji między białkami *p16*, *p21* i *p53* (**Publikacja B.5**). Dodatnia reakcja immunohistochemiczna białek *p16*, *p21* i *p53* była obecna w jądrach komórkowych nabłonka przewodów trzustkowych. Ekspresja białek *p21* i *p53* była znacząco wyższa, podczas gdy ekspresja *p16* była znacząco niższa w śród nabłonkowej neoplazji trzustki w porównaniu z prawidłowymi przewodami trzustkowymi. Ekspresja białek *p21* i *p53* wzrastała a *p16* malała wraz ze wzrostem stopnia PanIN. Wykazaliśmy, że ekspresja białka *p16* była związana z rodzajem choroby podstawowej trzustki i była najwyższa w PanIN w torbielach trzustki w porównaniu do przewlekłych zapaleń i gruczolakoraka przewodowego trzustki ($p = 0,015$). Pacjenci powyżej 60 lat, u których była obecna śród nabłonkowa neoplazja trzustki cechowali się wyższą ekspresją *p21* ($p = 0,023$). Zaobserwowano wzrost ekspresji *p53* w trzonie trzustki w porównaniu z innymi lokalizacjami ($p = 0,040$). Analiza statystyczna wykazała korelacje ekspresji *p16*, *p21* i *p53* z obecnością i stopniem śród nabłonkowej neoplazji trzustki ($p < 0,001$). Wykazaliśmy pozytywne korelacje pomiędzy białkami *p21* i *p53* i ujemną korelację pomiędzy *p16* a *p21* i *p53*. **Podsumowując, białka *p16*, *p21* i *p53* odgrywają ważną rolę w deregulacji cyklu komórkowego i biorą udział w rozwoju śród nabłonkowej neoplazji trzustki. Immunohistochemiczna ocena ekspresji tych białek może być pomocna w rozpoznaniu PanIN towarzyszącym innym chorobom trzustki.**

Niektóre geny takie jak *TP53*, *CDKN2A*, *BRCA2* czy *DPC4*, które w normalnych warunkach kontrolują proliferację komórek i zapobiegają nowotworom mogą ulegać mutacjom w śród nabłonkowej neoplazji trzustki i prowadzić do rozwoju raka inwazyjnego. Nieprawidłowe funkcjonowanie cyklu komórkowego jest zwykle spowodowane dysfunkcją białek biorących udział w regulacji tego procesu, co skutkuje niekontrolowanym namnażaniem się komórek z aktywnym udziałem białka Ki67, cykliny D1 lub PCNA. Ki67 jest markerem proliferacji, czyli frakcji komórek namnażających się w danej populacji i może być wykorzystany w rutynowej diagnostyce histopatologicznej nowotworów jak również zmian prekursorowych, między innymi w śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy a także w zmianach przedrakowych głowy i szyi. Cyklina D1 to kolejne białko o szerokim zastosowaniu diagnostycznym, które bierze udział w regulacji cyklu komórkowego. Podczas cyklu komórkowego poziom cyklin wzrasta na początku fazy G1 aż do momentu przekroczenia punktu kontrolnego na granicy faz G1/S, po czym zaczyna maleć a spowodowane jest to degradacją cykliny, która jest niezbędna do zainicjowania replikacji, ponieważ jej nadekspresja wyklucza przejście do fazy S. Udowodniono, że bezpośrednie wiązanie cykliny D1 z PCNA hamuje syntezę DNA. W cyklu komórkowym poziom białka PCNA wzrasta w końcowej fazie G1, osiąga mac w fazie S, spada w fazie G2 i zanika całkowicie podczas mitozy oraz w komórkach w fazie G0 (faza spoczynku). Chociaż PCNA jest białkiem uczestniczącym w replikacji DNA, jego obecność stwierdzono w cytoplazmie i macierzy pozakomórkowej gdzie działa jako czynnik regulujący procesy apoptozy i glikolizy. Celem badania była immunohistochemiczna ocena ekspresji białek Ki67, PCNA i cykliny D1 oraz ocena korelacji tych białek z wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi u pacjentów, u których stwierdzono obecność PanIN (**Publikacja B.6**). Dodatnia reakcja immunohistochemiczna białek Ki67, cykliny D1 i PCNA była obecna w jądrach komórek nabłonka przewodów trzustkowych. Ekspresja białek Ki67, cykliny D1 i PCNA była istotnie wyższa w śród nabłonkowej neoplazji trzustki w porównaniu z prawidłowymi przewodami trzustkowymi. Wykazaliśmy dodatnie korelacje ekspresji białek Ki67, cykliny D1 i PCNA z

obecnością i stopniem PanIN ($p < 0,001$). Ekspresja tych białek wzrastała wraz ze wzrostem stopnia PanIN. Ekspresja Ki67, cykliny D1 i PCNA była znacząco wyższa w PanIN u pacjentów powyżej 60 lat ($p < 0,001$). Wzrost ekspresji Ki67 i PCNA zaobserwowano w grupie mężczyzn ($p = 0,001$ i $p < 0,001$). Wykazano także, że wyższa ekspresja PCNA była związane z rodzajem choroby podstawowej i była najwyższa w zmianach PanIN towarzyszących gruczolakorakowi przewodowemu trzustki ($p = 0,031$). Analiza statystyczna wykazała dodatnie korelacje między ekspresją białek Ki67, cykliny D1 i białka PCNA co oznacza, że w przypadku zwiększonej ekspresji białka Ki67 obserwowano również wzrost ekspresji pozostałych białek. **Podsumowując, ekspresja białek Ki67, cykliny D1 i PCNA wzrastała wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania śród nabłonkowej neoplazji trzustki, co wskazuje, że białka te mogą odgrywać istotną rolę w proliferacji, która towarzyszy transformacji nowotworowej. Pozytywną ekspresję tych białek stwierdzono we wszystkich stopniach zaawansowania śród nabłonkowej neoplazji trzustki co podkreśla fakt, że niekontrolowane namnażanie się komórek ma miejsce nie tylko w zaawansowanym stadium raka, ale także w zmianach prekursorowych. Ocena ekspresji białek Ki67, cykliny D1 i PCNA może być pomocna w diagnostyce różnicowej poszczególnych stadiów zaawansowania śród nabłonkowej neoplazji trzustki.**

Cząsteczki adhezyjne związane z antygenem karcyno-embryonalnym (CEACAM) są obecne na wierzchołkowej powierzchni wielu typów komórek, takich jak komórki śródbłonna i nabłonka różnych narządów. W zależności od rodzaju komórki i podtypu CEACAM mogą pełnić różne funkcje – uczestniczą w regulacji adhezji komórek i cyklu komórkowego, w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i międzykomórkowej, zapaleniu, angiogenezie i procesie przerzutowania. Ostatnie badania wykazały, że niektóre cząsteczki CEACAM, zwłaszcza CEACAM 1, 5 i 6 są ważnymi biomarkerami klinicznymi i obiecującymi celami terapeutycznymi w raku jelita grubego, trzustki i płuc. Zaobserwowano, że CEACAM 1 poprzez regulację szlaków sygnałowych może pośrednio wpływać na rozwój raka poprzez stymulację proliferacji komórkowej, migracji komórek, apoptozy, indukcji zapalenia, angiogenezy i niestabilności genomu. Nadekspresja CEACAM 5 i 6 hamuje anoikis, która jest odpowiedzią apoptotyczną w normalnych komórkach na nieodpowiednie połączenia międzykomórkowe lub macierzowe. W prawidłowej tkance anoikis zapobiega ektopowej proliferacji komórek, podczas gdy komórki nowotworowe charakteryzują się opornością na anoikis co sugeruje, że te międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne biorą udział w rozwoju nowotworów i przerzutów. Do tej pory nie zbadano roli CEACAM 1, 5 i 6 w rozwoju zmian przedrakowych w trzustce. Dlatego celem badania była ocena ekspresji CEACAM 1, 5, 6 oraz zbadanie ich potencjalnej roli w rozwoju śród nabłonkowej neoplazji trzustki (**Publikacja B.11**). Dodatknią reakcją immunohistochemiczną dla CEACAM 1, 5 i 6 obserwowano na błonie komórek nabłonka przewodów trzustkowych skierowanych do światła przewodu. W przypadku CEACAM 6 pozytywna reakcja występowała również w cytoplazmie komórek nabłonka przewodów trzustkowych. Ekspresja białek CEACAM 1, 5 i 6 była znacząco wyższa w śród nabłonkowej neoplazji trzustki w porównaniu z prawidłowymi przewodami trzustkowymi ($p < 0,0001$). Analiza statystyczna wykazała korelacje między ekspresją CEACAM 6 w błonie ($p = 0,041$) i cytoplazmie ($p = 0,012$) a płcią. Błonowa i cytoplazmatyczna ekspresja CEACAM 6 była wyższa wśród kobiet niż u mężczyzn. Zaobserwowano także korelacje ekspresji CEACAM 5 z lokalizacją zmian PanIN w trzustce ($p = 0,006$). Większość zmian o silnej ekspresji zlokalizowana była w głowie trzustki w porównaniu z innymi częściami. Ponadto ekspresja CEACAM 5 i CEACAM 6 była wyższa w PanIN towarzyszących PDAC niż przewlekłemu zapaleniu trzustki. Zaobserwowano także dodatnie korelacje pomiędzy dodatnie korelacje pomiędzy ekspresją białek CEACAM 1, 5 i 6 ($p < 0,001$) PanIN. **Podsumowując, pozytywna ekspresja CEACAM 1, 5 i 6 wydaje się być wczesnym zjawiskiem w progresji od prawidłowego nabłonka do śród nabłonkowej neoplazji trzustki.**

Przypuszczamy, że cząsteczki CEACAM mogą odgrywać ważną rolę w transformacji komórek nabłonkowych. Co więcej, cząsteczki te mogą stać się w przyszłości potencjalnym markerem, który pomoże w identyfikacji zmian przedrakowych w trzustce.

Aktynina-4 i fascyna-1 odgrywają ważną rolę w adhezji, migracji i przerzutach komórek nowotworowych. Aktynina-4, pełni rolę mediatora w transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego, translokacji jądra komórkowego oraz regulacji ekspresji genów kodujących białka biorące udział w ruchu komórki, cyklu komórkowym i proliferacji. W komórkach nowotworowych zaobserwowano wyższą ekspresję aktyniny-4 co skutkowało zwiększoną zdolnością migracji, naciekania zrębu i utraty integralności pomiędzy komórkami nabłonkowymi. Wykazano, że nadekspresja aktyniny-4 koreluje z zaawansowaniem PDAC, podczas gdy wyciszenie genu aktyniny-4 zmniejszyło potencjał inwazyjny nowotworu. Innym białkiem wiążącym aktynę jest fascyna a jej główną rolą jest tworzenie i utrzymywanie integralności struktur komórkowych bogatych w aktynę. W warunkach fizjologicznych białko to jest obecne w cytoplazmie wyspecjalizowanych i dojrzałych komórek śródbłonna naczyniowego oraz w neuronach, komórkach dendrytycznych i fibroblastach, natomiast nie występuje w komórek nabłonkowych. Nadekspresję fascyny-1 obserwowano w nowotworach, co prowadziło do zaburzenia adhezji komórek nabłonkowych i ich zwiększonej zdolności do migracji. Zaobserwowano, że wyłączenie genu fascyny-1 w komórkach raka jelita grubego zmniejszyło zdolność komórek nowotworowych do migracji. Celem badania była immunohistochemiczna ocena ekspresji aktyniny-4 i fascyny-1 w PanIN oraz jej porównanie pomiędzy różnymi stopniami PanIN a prawidłowymi przewodami trzustkowymi (**Publikacja B.18**). Ekspresja fascyny-1 i aktyniny-4 była znacznie wyższa w PanIN w porównaniu do prawidłowych przewodów trzustkowych. Zaobserwowano statystycznie istotną zależność między poziomem ekspresji fascyny-1, cytoplazmatycznej reakcji aktyniny-4 z wiekiem pacjenta (odpowiednio $p=0,01$, $p=0,002$) oraz rodzajem choroby podstawowej (odpowiednio $p=0,04$, $p<0,001$). Poziomy ekspresji fascyny-1 i aktyniny-4 (cytoplazmatycznej) były silniejsze w PanIN z towarzyszącym PDAC niż w przebiegu zapalenia i torbieli trzustki. Analiza statystyczna wykazała korelacje fascyny-1 i aktyniny-4 (reakcja błonowa i cytoplazmatyczna) z obecnością i stopniem PanIN (odpowiednio $p <0,001$, $p<0,001$, $p = 0,002$). Poziom ekspresji tych białek wzrastał wraz z progresją PanIN. **Podsumowując, nadekspresja fascyny-1 i aktyniny-4 korelowała z wyższym stopniem histologicznym PanIN i występowała jako późne zjawisko w patogenezie PanIN. Nadekspresja tych białek może być związana z nieprawidłowościami cytologicznymi i architektonicznymi, które obserwuje się w zaawansowanym PanIN. Nadekspresja fascyny-1 i aktyniny-4 zależy od rodzaju choroby podstawowej. Podwyższona ekspresja fascyny-1 i aktyniny-4 może potencjalnie przyczynić się do progresji PanIN do PDAC.**

Ocena ekspresji wybranych białek adhezyjnych w nowotworach przewodu pokarmowego: raku jelita grubego, trzustki i żołądka

1. **B.7:** Piskór BM, Prczynicz A, Lubowicka E, Miniewska K, **Zińczuk J**, Zareba K, Guzinska-Ustymowicz K. Immunohistochemical expression of Fascin-1 in colorectal cancer in relation to clinical and pathological parameters. *Folia Histochem Cytobiol.* 2018;1(2):106-112.
Praca oryginalna, IF: 0.979, MEiN: 70.000.
2. **B.3:** Prczynicz A, Nizioł M, Miniewska K, Kamińska D, Kuczyńska P, **Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K. Immunohistochemical Fascin-1 expression correlate with lymph node and distant metastases in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Prog Health Sci* 2018 : 8, 2, s. 124-130.

Praca oryginalna, MEiN: 20.000.

3. **B.4:** Nizioł M, Kuczyńska P, Misiura M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Ustymowicz W, Ćwiklińska-Dworakowska M, Baszun M, Jelski S, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. Expression of EpCAM protein in gastric cancer cells may contribute to its histogenesis. *Prog Health Sci* 2018 : 8, 1, s. 74-79.

Praca oryginalna, MEiN: 20.000.

4. **B.24:** Nizioł M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. Immunohistochemical Analysis of the Expression of Adhesion Proteins: TNS1, TNS2 and TNS3 in Correlation with Clinicopathological Parameters in Gastric Cancer. *Biomolecules*. 2021 Apr 26;11(5):640.

Praca oryginalna, IF: 6.064, MEiN: 100.000.

5. **B.19:** Nizioł M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. Increased tensin 4 expression is related to the histological type of gastric cancer. *World J Clin Oncol*. 2021 Dec 24;12(12):1202-1214.

Praca oryginalna, MEiN: 100.000.

Transformacja nowotworowa obejmuje zmiany w cytoszkielecie komórki, które prowadzą do nabywania przez komórki nowotworowe zdolności do migracji. Cytoszkielec eukariotyczny składa się z mikrofilamentów (filamentów aktynowych), mikrotubul i filamentów pośrednich. Fascyny to grupa białek kulistych odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowej struktury cytoszkieletu komórkowego i są głównymi białkami łączącymi włókna aktynowe w filopodiach. Najbardziej rozpowszechnioną izoformą jest fascyna-1 występująca w neuronach, fibroblastach, komórkach śródbłonna, mięśniach gładkich, dendrytach i komórkach mezenchymalnych. W normalnych komórkach nabłonkowych Fascyna-1 jest nieobecna, ale jej nadekspresję obserwuje się w komórkach nowotworowych, m. in. w raku jelita grubego. Wykazano, że fascyna-1 wiąże β -kateninę, która odpowiada za adhezję komórek i należy do szlak sygnałowy Wnt odgrywającego istotną rolę w embriogenezie i kancerogenezie. Wykazano, że komórki z wysoką ekspresją Fascyny-1 cechują się wyższą zdolnością migracyjną i są bardziej inwazyjne. Dlatego celem pracy było ocena ekspresji Fascyny-1 w raku jelita grubego i analiza związku pomiędzy ekspresją Fascyny-1 oraz wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi (**Publikacja B.7**). W raku jelita grubego, pozytywna ekspresja fascyny-1 była obecna w cytoplazmie komórek nowotworowych. Wykazaliśmy korelacje pomiędzy ekspresją Fascyny-1 a typem histologicznym guza nowotworowego ($p=0,012$, $R=-0,3508$). Pozytywna ekspresja fascyny-1 występowała znacznie częściej w gruczolakoraku bez komponenty śluzowej (80,49%) niż w raku śluzówkowokomórkowym (50%). Wykazano ujemną korelację pomiędzy inwazją komórek nowotworowych do naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz brakiem ekspresji Fascyny-1 ($p=0,038$, $R=-0,2944$). U pacjentów z RJG bez nacieku naczyń krwionośnych i limfatycznych obserwowano wyższą ekspresję Fascyny-1, natomiast niższą ekspresję tego białka wykazano u chorych z obecną inwazją naczyniową. **Nasze badania pokazują, że zwiększona ekspresja Fascyny-1 była częstsza w niekorzystnym typie klinicznym gruczolakoraka bez komponenty śluzówkowej, co wskazuje na potencjalną rolę tego białka w histogenezie raka jelita grubego.**

Celem kolejnej pracy była ocena ekspresji Fascyny-1 w raku trzustki oraz wykazanie związku między ekspresją tego białka a wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi (**Publikacja B.3**). Pozytywna ekspresja (cytoplazmatyczna) Fascyny-1 była obecna w 80,8% analizowanych przypadków raka trzustki i nie zaobserwowano jej w prawidłowej tkance trzustki. Wykazaliśmy dodatnią korelację pomiędzy ekspresją tego białka a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych ($p=0,024$) oraz przerzutów odległych ($p=0,043$). Co ciekawe, nie wykazaliśmy

zależności pomiędzy ekspresją Fascyny-1 a płcią, wiekiem pacjentów, typem histologicznym guza czy stopniem zróżnicowania histologicznego. Nie stwierdzono także korelacji z parametrami histopatologicznymi takimi jak desmoplazja, naciek komórek zapalnych, ogniska krwotoku, martwica i MVD. **Na podstawie wyników własnych badań i innych doniesień stwierdzamy, że wzrost ekspresji Fascyny-1 wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z nowotworami trzustki. Wyższa ekspresja Fascyny-1 w guzach zarówno z przerzutami do węzłów chłonnych, jak i narządów odległych oraz brak ekspresji w prawidłowej tkance może sugerować jej potencjalną rolę jako markera zaawansowania PDAC.**

Białko EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) jest cząsteczką adhezyjną komórek nabłonka, która pośredniczy w interakcjach homofilnych komórka – komórka. Białko to jest obecne w warstwie błonowej a jego poziom ekspresji jest różny w różnych komórkach: najwyższy obserwuje się w jelicie cienkim i okrężnicy, niższy w żołądku. EpCAM wpływa negatywnie na wiązania, w których pośredniczą kadheryny – gdy ekspresja EpCAM wzrasta, ilość α -kateniny maleje, ale poziom β -kateniny nie zmienia się. EpCAM może ulegać rozkładowi i tym samym zyskać potencjał onkogenny. Zaobserwowaliśmy zaobserwowano wyższą ekspresję białka EpCAM w komórkach nowotworowych (59,3% raków z dodatnią ekspresją białka EpCAM) w porównaniu z prawidłową błoną śluzową żołądka (**Publikacja B.4**). Wyższą ekspresję tego białka EpCAM wykazano u pacjentów z typem histologicznym gruczolakoraka bez komponenty śluzowej niż u pacjentów z gruczolakorakiem z komponentą śluzową ($p=0,028$). Wyższą ekspresję tego białka stwierdzono w typie jelitowym (33,4%) według klasyfikacji Laurena ($p=0,037$) niż w typie rozproszonym (23,4%). **Podsumowując, nasze badanie wykazało istotną korelację między ekspresją białka EpCAM a gruczolakorakiem żołądka bez komponenty śluzowej oraz typem jelitowym według klasyfikacji Laurena, co może potwierdzać rolę EpCAM w histogenezie raka żołądka. Jednocześnie jego dodatnia ekspresja związana jest z komórkami nowotworowymi naciekającymi naczynia krwionośne, co może sugerować rolę tego białka w rozwoju i przerzutowaniu raka żołądka.**

Jedną z rodzin białek zaangażowanych w proces adhezji komórek i biorących udział w powstawaniu nowotworów są tensyny (TNS). Do tej pory zidentyfikowano cztery białka (TNS1-4) należące do tej rodziny. Obecność tych białek stwierdzono w podosomach i inwadopodiach warunkujących zjawisko przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT) co potwierdza ich rolę w procesach adhezji i migracji komórek. Na poziomie komórkowym TNS1 oprócz udziału w szlakach sygnałowych specyficznych dla tensyny bierze udział w apoptozie jako substrat aktywnej postaci kaspazy-3. Nadekspresja TNS2 sprzyja aktywacji apoptozy i ogranicza proliferację komórek nowotworowych poprzez hamowanie aktywności kinazy Akt. Białko TNS3 ulega nadekspresji w komórkach nowotworowych, co powoduje ich zwiększoną inwazyjność. Białko TNS4 bierze udział w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wiąże się z receptorami błonowymi. Wewnątrzkomórkowo TNS4 występuje ogniskowo w miejscach adhezji, gdzie umożliwia sygnalizację między macierzą zewnątrzkomórkową a wnętrzem komórki. Patologicznie zwiększona ekspresja TNS4 pojawia się w guzach nowotworowych. TNS4 został pierwotnie sklasyfikowany jako gen supresorowy w raku prostaty, ale wykazano jego rolę jako onkogenu w raku jelita grubego, piersi, okrężnicy, przełyku i płuc oraz grasiczaku, gdzie to białko ulegało nadekspresji. TNS4 odgrywa ważną rolę w procesach biologicznych związanych z kancerogenezą, takich jak proliferacja, migracja, adhezja komórek i inwazyjność. Ekspresja tensyn była wyższa w komórkach nowotworowych w porównaniu z prawidłowymi komórkami błony śluzowej żołądka (**Publikacja B.24**). Analiza mikroskopowa wykazała, że dodatnia ekspresja białek TNS1, TNS2 i TNS3 w komórkach nowotworowych była obecna odpowiednio u 7 (7,78%), 4 (4,44%) i 32 (35,56%) spośród 90 pacjentów. Analiza statystyczna wykazała istotną korelację między ekspresją TNS1 a stopniem

złośliwości ($p=0,016$) oraz z obecnością przerzutów do narządów odległych ($p=0,001$). Ekspresja TNS2 korelowała ze stopniem złośliwości ($p=0,041$), z zapaleniem okołoguzowym ($p=0,041$) oraz z infekcją *Helicobacter pylori* ($p=0,023$) a TNS3 ze stopniem złośliwości ($p=0,023$). **Podsumowując, nasze badanie sugeruje, że ekspresja TNS1 jest związana z typem raka żołądka o gorszym rokowaniu i występowaniem przerzutów odległych. Z kolei wyższej ekspresji TNS2 towarzyszy zapalenie okołoguzowe oraz infekcja H. pylori, co sprzyja lepszemu rokowaniu, podobnie jak wyższa ekspresja białka TNS3.**

W kolejnej pracy wykazaliśmy, że dodatnia ekspresja TNS4 w komórkach nowotworowych wystąpiła u 49 z 89 pacjentów (55%) (**Publikacja B.19**). W komórkach nowotworowych ekspresję TNS4 obserwowano w błonie komórkowej i cytoplazmie. Stwierdzono istotną korelację między ekspresją TNS4 a średnicą guza ($p=0,040$) oraz typem histologicznym nowotworu ($p=0,023$). Analiza statystyczna wykazała również istotną korelację ze stopniem złośliwości – białko TNS4 występowało znacznie częściej w nowotworach średniozróżnicowanych (80,00% chorych) niż w niskozróżnicowanych (57,14%) i niezróżnicowanych (31,03%) guzach ($p=0,002$). Udowodniono również, że TNS4 koreluje z typem histologicznym nowotworu według klasyfikacji Laurena ($p=0,020$). **Ekspresja TNS4 była istotnie wyższa w guzach o średnicy ≥ 5 cm, w średnio zróżnicowanym typie raka żołądka bez komponenty śluzowej oraz typie jelitowym według klasyfikacji Laurena. Zatem zwiększony poziom ekspresji TNS4 jest związany z typem histologicznym raka żołądka oraz z lepszym rokowaniem.**

Ocena ekspresji IGF-1R w guzach stromalnych przewodu pokarmowego (GIST) oraz w raku żołądka

1. **A.2:** Gryko M, Kiśluk J, Cepowicz D, **Zińczuk J**, Kamocki Z, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, Czyżewska J, Kemona A, Kędra B. Expression of insulin-like growth factor receptor type 1 correlate with lymphatic metastases in human gastric cancer. *Pol J Pathol.* 2014 Jun;65(2):135-40.
Praca oryginalna, IF: 1.128, MEiN: 40.000.
2. **A.3:** Kiśluk J, **Zińczuk J**, Kemona A, Guzińska-Ustymowicz K, Żurawska J, Kędra B. Expression of CD117, DOG-1, and IGF-1R in gastrointestinal stromal tumours - an analysis of 70 cases from 2004 to 2010. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(2):115-22.
Praca oryginalna, MEiN: 40.000.

Receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1R) jest transbłonową glikoproteiną, który odgrywa rolę w transformacji komórek i utrzymaniu fenotypu w zmodyfikowanych komórkach. Ponadto, IGF-1R wpływa na procesy adhezji, migracji, inwazji i przerzutów komórek nowotworowych. Wykazano, że IGF-1R aktywuje podziały mitotyczne i hamuje apoptozę komórek nowotworowych poprzez aktywację szlaków sygnałowych MAP/ERK i PI3K/Akt-1. Nadekspresję IGF-1R zaobserwowano w wielu nowotworach, w tym w raku przełyku, piersi, jelita grubego i raku płuca. Ze względu na istotny udział tego receptora w procesie karcynogenezy i przerzutowaniu, prowadzone są badania nad wykorzystaniem IGF-1R jako celu terapeutycznego w onkologii. W niniejszej pracy wykazaliśmy zależność pomiędzy ekspresją IGF-1R a stopniem złośliwości histologicznej (G) ($p = 0,031$) oraz obecnością przerzutów do węzłów chłonnych (pN) ($p < 0,001$) (**Publikacja A.2**). Oceniliśmy również zależność ekspresji IGF-1R w guzie pierwotnym i w przerzutach do węzłów chłonnych. Ekspresja IGF-1R w przerzutach do węzłów chłonnych była ujemnie skorelowana z tymi w guzach pierwotnych i związek ten był istotny statystycznie ($p = 0,013$). Dodatnia ekspresja IGF-1R w guzie pierwotnym jest związana z brakiem lub osłabieniem

reakcji w przerzutach do węzłów chłonnych. **Wykazaliśmy, że ekspresja IGF-1R w raku żołądka jest związana z przerzutami do węzłów chłonnych i jest skorelowana z wysokim stopniem różnicowania histologicznego co wskazuje, że IGF-1R może odgrywać ważną rolę we wzroście guza i przerzutach drogą limfatyczną. Wydaje się przydatne zbadanie tego białka jako wczesnego wskaźnika złego rokowania u chorych na raka żołądka, który może informować o potencjalnie wysokim ryzyku rozwoju przerzutów – wymaga to jednak dalszych badań na dużej grupie chorych.**

Guzy stromalne przewodu pokarmowego (GIST) to guzy tkanek miękkich, które wywodzą się z multipotencjalnej komórki prekursorowej Cajala, odpowiedzialnej za ruchy perystaltyczne przewodu pokarmowego. Około 95% GIST posiada mutacje KIT (gen kinazy tyrozynowej) i/lub PDGFRA (pochodzący z płytek krwi gen receptora czynnika wzrostu). Jednakże dodatnia ekspresja tkankowa KIT (CD117) umożliwia identyfikację jedynie 85% GIST. Dokładniejsza diagnostyka jest możliwa dzięki białku DOG-1 (discovered on GIST-1), który wykazuje pozytywną ekspresję na powierzchni komórek nowotworowych niezależnie od mutacji KIT/PDGFRA. Około 10–15% GIST nie wykazuje żadnych mutacji w genach KIT i PDGFRA i są określane jako KIT/PDGFRA typu dzikiego. Ostatnie badania wskazują że w powstawaniu GIST ważną rolę mogą odgrywać aberracje szlaku sygnałowego insulinopodobnego czynnika wzrostu, w tym insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF1 i IGF2) oraz receptorów IGF (IGF1R i IGF2R). Nadekspresję IGF1-R wykazano w wielu rodzajach raka, w tym raka piersi, prostaty czy płuc jednak nie zbadano jej w GIST. Wykazaliśmy dodatnią ekspresję CD117, DOG-1 i IGF1R w 95,71%, 88,57% i 11,43% badanych przypadków GIST (**Publikacja A.3**). Analiza statystyczna wykazała dodatnią korelację między ekspresją DOG-1 a typem histologicznym guza ($p = 0,024$). Analiza krzywych przeżycia całkowitego 70 pacjentów z GIST ekspresji CD117, DOG-1 i IGF1R nie wykazała tendencji do dłuższego przeżycia pacjentów z pozytywną ekspresją białek ($p > 0,05$). **Czynniki predykcyjne określające czas przeżycia chorych są silnie związane z cechami morfologicznymi guzów. Dokładna analiza każdego przypadku odgrywa kluczową rolę w przewidywaniu czasu przeżycia pacjentów i może być wskazówką w ukierunkowaniu postępowania terapeutycznego.**

Diagnostyka i ocena stanu klinicznego pacjentów z rakiem jelita grubego

1. **B.29:** Zaręba K, Cummings K, Dorf J, Tabibi S, McCrohan S, Kędra B. Assessment of selected parameters of the nutritional status of patients undergoing surgery for colorectal cancers. *Medical Studies* 2022; 38 (3): 199–204. DOI: <https://doi.org/10.5114/ms.2022.119918>
Praca oryginalna, MEiN: 100.000.
2. **B.14:** Zaręba K, Zińczuk J, Dawidziuk T, Rosołowski M, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra K. Can factors that influence nodal dissemination in patients with colorectal cancer be identified? Own experience. *Gastroenterology Rev* 2020; 15 (3): 247–252.
Praca oryginalna, MEiN: 40.000.
3. **B.9:** Nizioł M, Kostrzevska B, Kamińska D, Domurat M, Zińczuk J, Misiura M, Guzińska-Ustymowicz, Pryczynicz A. Symptoms of colorectal cancer contributes to its localization and advancement. *Prog Health Sci* 2019 : 9, 1, s. 76-82.
Praca oryginalna, MEiN: 20.000.
4. **B.22:** Koper-Lenkiewicz O, Dymicka-Piekarska V, Milewska A, Zińczuk J, Kamińska J. The Relationship between Inflammation Markers (CRP, IL-6, sCD40L) and

Colorectal Cancer Stage, Grade, Size and Location. Diagnostics (Basel). 2021 Jul 31;11(8):1382.

Praca oryginalna, IF: 3.992, MEiN: 70.000.

Nowotwory okrężnicy i odbytnicy są czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie a częstość ich występowania wzrasta po 5. dekadzie życia. 95% raków jelita grubego stanowią gruczolakoraki. Większość zmian powstaje de novo a tylko 5% rozwija się na podłożu genetycznym. Do głównych czynników etiologicznych RJG należą otyłość, siedzący tryb życia, dieta bogata w tłuszcze i uboga w warzywa, palenie papierosów i spożywanie alkoholu. Niedożywienie jest jedną z konsekwencji raka. Istnieje wiele różnych parametrów i skal do oceny stanu odżywienia. Najpowszechniej używane to wskaźnik masy ciała BMI (body mass index), ocena niezamierzonej utraty masy ciała, poziom albuminy i białka w surowicy, ocena anemii, całkowita liczba limfocytów, skala NRS 2002 (Nutrition Risk Screening) oraz subiektywna ocena globalna (SGA). Obecnie często podkreśla się znaczenie i wpływ stanu odżywienia na efektywność i jakość leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego, dlatego celem tej pracy była ocena stanu odżywienia pacjentów zakwalifikowanych do chirurgicznej resekcji guza jelita grubego (**Publikacja B.29**). Zaobserwowaliśmy, że w momencie przyjęcia do szpitala 63% pacjentów z RJG miało nadwagę lub otyłość. 57% mężczyzn i 57% kobiet doświadczyło spadku masy ciała w okresie przedoperacyjnym, który średnio wynosił około 8 kg. U 35% chorych stwierdzono hipoproteinemię i hypoalbuminemię. U 64% badanych mężczyzn i 52% badanych kobiet rozpoznano anemię o różnym nasileniu. Zaobserwowano, że niedokrwistość koreluje ze stopniem zaawansowania RJG. U prawie 70% pacjentów stwierdzono limfopenię. Ponad 60% pacjentów otrzymało wynik >3 w teście NRS dotyczącego oceny ryzyka związanego ze stanem odżywienia, który wskazuje na konieczność wdrożenia leczenia żywieniowego. Pomimo spadku masy ciała, u 63% badanych, BMI wskazywało na nadwagę lub otyłość. Wskaźnik ten okazał się mieć znikomą wartość w ocenie stanu odżywienia pacjenta onkologicznego. **Na podstawie badań wysnuliśmy wniosek iż, pomimo podwyższonych wartości BMI, inne parametry takie jak utrata masy ciała, TLC, albumina i całkowity poziom białka jednoznacznie wskazywały na niedożywienie u pacjentów z RJG, co potwierdza iż cechują się one wyższą wartością diagnostyczną w ocenie stanu klinicznego pacjenta. Dlatego aby ocenić kondycję pacjenta należy przeprowadzić ocenę kilku niezależnych parametrów. BMI wydaje się być wskaźnikiem, który jest najmniej wartościowy i jest jednocześnie nadużywany w codziennej praktyce klinicznej. Ponadto, skala NRS może być obiektywnym wskaźnikiem niedożywienia pacjenta onkologicznego.**

Rak jelita grubego jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce. Do tej pory nie zbadano jakie czynniki wpływają na pojawienie się przerzutów do miejscowych i odległych węzłów chłonnych. Dlatego oceniliśmy przerzuty do regionalnych i odległych węzłów chłonnych u chorych leczonych operacyjnie z powodu raka jelita grubego w korelacji z parametrami kliniczno-patologicznymi (**Publikacja B.14**). Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych były obecne u 42% pacjentów z grupy badanej a przerzuty odległe u 16% chorych. Przerzuty do wątroby rozpoznano u 20% pacjentów. Wykazaliśmy, iż lokalizacja guza pierwotnego, wielkość i stopień zaawansowania wydają się nie mieć bezpośredniego związku z występowaniem przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty do odległych węzłów chłonnych wydają się być konsekwencją przerzutów w węzłach regionalnych. Podwyższone wartości markera nowotworowego CEA są istotnie związane z obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Podwyższenie markerów nowotworowych CA 19-9 i CEA koreluje z obecnością przerzutów do odległych węzłów chłonnych. Lokalizacja guza pierwotnego determinuje powstawanie przerzutów w odległych miejscach.

Rak jelita grubego jest najczęściej diagnozowany w zaawansowanym stadium a spowodowane jest to pojawieniem się specyficznych objawów dopiero w późnych stadiach choroby nowotworowej. Niska wykrywalność wczesnego stadium gruczolakoraka może być również spowodowana lekceważeniem drobnych objawów. Dlatego celem kolejnej pracy było przedstawienie charakterystycznych objawów klinicznych u chorych na raka jelita grubego związanych z miejscowym rozsiewem nowotworu oraz analiza związku objawów z wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi (**Publikacja B.9**). Dolegliwości bólowe wystąpiły u 65,21% chorych na raka jelita grubego. Zaobserwowaliśmy istotne statystycznie korelacje pomiędzy objawami a lokalizacją guza. Domieszki w kale częściej występowały w guzach zlokalizowanych w odbytnicy ($p=0,024$), natomiast ból, bolesność i opór patologiczny częściej obserwowano w guzach zlokalizowanych w okrężnicy (odpowiednio $p=0,014$, $p=0,026$ i $p=0,04$). Analiza statystyczna wykazała związek między objawami klinicznymi a cechą T. Domieszki w kale występowały częściej u pacjentów z mniej zaawansowanymi nowotworami (T1+T2) w porównaniu z bardziej zaawansowanymi (T3+T4) ($p=0,032$). U chorych z mniej zaawansowanymi nowotworami częściej występowała domieszka śluzowa lub mieszana (krew i śluz) w stolcu. Z kolei pacjenci z bardziej zaawansowanym rakiem mieli domieszkę krwi ($p<0,001$). **Znajomość objawów klinicznych raka jelita grubego może sprawić, że pacjenci będą częściej decydować się na wykonanie badań przesiewowych w kierunku raka. Analiza tych objawów może wskazać lekarzowi lokalizację lub stopień zaawansowania nowotworu.**

Rak jelita grubego jest jednym z nowotworów związanych z przewlekłym stanem zapalnym. Cytokiny i chemokiny wytwarzane przez raka przyciągają i aktywują komórki zapalne oraz stymulują uwalnianie białek prozapalnych i czynników wzrostu przez komórki nowotworowe. Dlatego też celem tej pracy była ocena czy w pierwotnym raku jelita grubego wybrane parametry kliniczno-patologiczne, laboratoryjne oraz rozpuszczalne cząsteczki adhezyjne lektyny (selektyny L, E i P) mogą wpływać na krążące markery stanu zapalnego: IL-6, CRP i sCD40L. Wykazaliśmy, że stężenie CRP było 16,8-krotnie wyższe, stężenie IL-6 było 2,9-krotnie wyższe, natomiast stężenie sCD40L było 2,4-krotnie wyższe w grupie pacjentów z RJG w porównaniu do grupy kontrolnej (**Publikacja B.22**). Pacjenci z guzem ograniczonym do ściany jelita (T1-4N0M0) mieli 5,2-krotnie niższe stężenie CRP w porównaniu z pacjentami z przerzutami do węzłów chłonnych (T1-4N+M0) oraz prawie 9-krotnie niższe stężenie CRP w porównaniu z pacjentami z przerzutami do węzłów chłonnych i odległych do wątroby (T1-4N+M+). Stężenia IL-6 i CRP u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i/lub odległych do wątroby były odpowiednio 2,7-krotnie i 5,7-krotnie wyższe w porównaniu z chorymi bez przerzutów. Wszystkie badane biomarkery odpowiedzi zapalnej (CRP, IL-6, sCD40L) miały większą wartość pola pod krzywymi ROC (AUC) oraz indeksy Youdena (YI) w porównaniu z CEA przy różnicowaniu pacjentów z RJG od grupy kontrolnej. Stwierdziliśmy, że u pacjentów z RJG czynnikami wpływającymi na stężenie IL-6 były: PLT, MPC, sE-selektyna, CRP i TNM. Na stężenia sCD40L miał wpływ PLT, MPC i stopień zróżnicowania histologicznego wg. WHO. Wśród czynników wpływających na stężenie CRP znalazły się: PLT, CA 19-9, stopień zróżnicowania histologicznego wg. WHO, stopień zaawansowania TNM, wielkość i lokalizacja guza. **Zatem nasze wyniki wskazują, że ocena stężenia CRP w rutynowej praktyce klinicznej może mieć przewagę jako prognostyczny biomarker u pacjentów z RJG, ponieważ białko to najpełniej odzwierciedla kliniczno-patologiczne cechy guza. Ocena biomarkerów stanu zapalnego: IL-6, CRP i sCD40L może być pomocna w diagnostyce RJG, wskazując na stopień zaawansowania choroby, rokowanie, a nawet wybór odpowiedniej terapii.**

Opisy przypadków klinicznych

1. **A.6: Zińczuk J**, Wojskowicz P, Kiśluk J, Fil D, Kemon A, Dadan J. Mesenteric lymphadenitis caused by Yersinia enterocolitica. Prz Gastroenterol 2015; 10 (2):118–121.
Praca kazuistyczna, MEiN: 14.000.
2. **A.5: Zińczuk J**, Wojskowicz P, Kiśluk J, Romaniuk W, Fil D, Kemon A, Dadan J. Epidermal cyst of the spleen – a rare case in clinical practice. Pol Przegl Chir. 2014 Apr;86(4):194-197.
Praca kazuistyczna, MEiN: 6.000.
3. **A.7: Zińczuk J**, Bandurski R, Pryczynicz A, Konarzewska-Duchnowska E, Kemon A, Kędra B. Ectopic Pancreas Imitating Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) In The Stomach. Pol Przegl Chir. 2015 May;87(5):268-271.
Praca kazuistyczna, MEiN: 14.000.
4. **B.45:** Martyniuk M, Ustymowicz W, **Zińczuk J**, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B, Zaręba K. Spigelian hernia : a case report Prog Health Sci 2019 : 9, 2:53-56.
Praca kazuistyczna, MEiN: 20.000.
5. **B.46: Zińczuk J**, Lewoniewska S, Zaręba K, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K. Glucagonoma as a rare case of neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report. Prog Health Sci 2019 : 9, 1:169-173.
Praca kazuistyczna, MEiN: 20.000.
6. **B.47:** Romańczyk A, Ustymowicz W, Ustymowicz K, **Zińczuk J**, Pryczynicz A. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) as a rare case of the rectum. Prog Health Sci 2020 : 10, 2: 87-90.
Praca kazuistyczna, MEiN: 20.000.

Dzięki współpracy z I Kliniką Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej oraz II Kliniką Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej opublikowałam opisy ciekawych i rzadkich przypadków klinicznych. Pierwsza z prac dotyczyła opisu 19-letniego pacjenta przyjętego na oddział z powodu uporczywych bólów brzucha (**Publikacja A.6**). Po wykonaniu szeregu badań obrazowych i laboratoryjnych u pacjenta rozpoznano jersiniozę – chorobę zakaźną wywoływaną przez Gram-ujemne pałeczki Yersinia enterocolitica, która spowodowała zapalenie węzłów chłonnych krezki jelita oraz zapalenie wyrostka robaczkowego, co dodatkowo potwierdzono w badaniu histopatologicznym.

Kolejny przypadek dotyczył rzadko występującej w praktyce klinicznej torbieli naskórkowej śledziony zdiagnozowanej u 28-letniej kobiety przyjętej na oddział z powodu bólów brzucha promieniujących do lewej łopatki i nasilających się przy pochylaniu się i po posiłkach (**Publikacja A.5**). Po wykonaniu badania palpacyjnego i badaniu USG rozpoznano torbiel śledziony o średnicy około 10cm. Podczas zabiegu operacyjnego usunięcia torbieli usunięto około 180ml płynu surowiczego wypełniającego cystę a w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego opartym na barwieniu hematoksylina-eozyna oraz barwieniach immunohistochemicznych z wykorzystaniem ekspresji pancytokeratyny rozpoznano torbiel naskórkową śledziony.

W kolejnej pracy opisaliśmy przypadek 28-letniej pacjentki uskarżającej się na bóle brzucha bez związku z posiłkami, bez wymiotów, biegunki i utraty masy ciała (**Publikacja A.7**). W badaniu endoskopowym przewodu pokarmowego znaleziono guza żołądka i pacjentkę z podejrzeniem GIST zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego. W badaniu mikroskopowym usuniętej zmiany

zidentyfikowano tkankę trzustki wraz z przewodami i wyspami trzustkowymi a ostateczną diagnozą była ektopowa trzustka w żołądku.

Kolejny przypadek dotyczył 84-letniej chorej przyjętej na oddział z powodu dolegliwości bólowych lewego dołu biodrowego (**Publikacja B.45**). W badaniu palpacyjnym stwierdzono ból brzucha w okolicy dołu biodrowego lewego z guzem o wymiarach 14x7 cm a w badaniu USG stwierdzono przepuklinę w lewym dolnym kwadrancie brzucha. U pacjentki zdiagnozowano przepuklinę Spiegła i wykonano plastykę przepukliny brzusznej z częściowym usunięciem martwiczych fragmentów sieci większej i uwolnieniem pętli jelitowych z masywnych zrostów.

W kolejnej pracy opisaliśmy przypadek 60-letniej pacjentki z rozpoznaną cukrzycą, z okresowymi bólami w prawym i środkowym nadbrzuszu, występującymi głównie po jedzeniu oraz znaczną utratą masy ciała – około 7 kg w ciągu 3 miesięcy (**Publikacja B.46**). W wywiadzie rodzinnym opisano przypadek raka trzustki u brata pacjentki. Co ciekawe, w badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone chromograniny A (625,7 ng/mL) będącej surowiczym markerem guzów neuroendokrynnych, oraz wysokie stężenie glukagonu w surowicy (803 pg/ml). Podczas zabiegu operacyjnego stwierdzono guz w ogonie i trzonie trzustki. W badaniu histopatologicznym wykorzystano barwienia immunohistochemiczne: chromogranina, synaptofizyna, CEA oraz glukagon, które jednoznacznie potwierdziły rozpoznanie guza neuroendokrynnego trzustki.

Celem kolejnej pracy było przedstawienie przypadku raka gruczołowo-neuroendokrynnego (MANEC — mixed adenoneuroendocrine carcinoma) wywodzącego się z odbytnicy (**Publikacja B.47**). 67-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z powodu bólów brzucha, niedrożności oraz krwi w kale. Badanie histopatologiczne wycinków guza pobranych w trakcie kolonoskopii ujawniło mikroogniska gruczolakoraka. MRI miednicy małej ujawnił okrągły, lity naciek w środkowej i górnej części odbytnicy. Zaawansowanie miejscowe guza w MRI zdiagnozowano jako T4b N2 EMVI + CRM +. Pacjenta poddano radiochemioterapii neoadiuwantowej. Kontrolny rezonans magnetyczny wykazał zmniejszenie guza. Zaawansowanie miejscowe w MRI oceniono jako T3d N0 EMVI + CRM + RG3. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego rozpoznano MANEC składający się z gruczolakoraka G2 (60%) i wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego (40%) pT3 pN0 pMx. Barwienie immunohistochemiczne wykazało dodatnią ekspresję chromograniny A, synaptofizyny i Ki67 – 80% w komponencie neuroendokrynnym. Podsumowując, MANEC występuje rzadko jako nowotwór odbytnicy a najważniejsza w procesie diagnostycznym jest ocena histopatologiczna. Aktualizacja wiedzy o MANEC może zoptymalizować proces diagnostyki, klasyfikacji i leczenia tego nowotworu.

Artykuły z zakresu diagnostyki laboratoryjnej

1. **B.36: Zińczuk Justyna, Motybel-Iwańczuk Elżbieta, Matowicka-Karna Joanna.** Diagnostic significance of selected autoantibodies in connective tissue diseases. *Laboratorium Medyczne* 2018, 4: 26-31.
Praca poglądowa, MEiN: 5.000.
2. **B.37: Motybel-Iwańczuk Elżbieta, Zińczuk Justyna, Matowicka-Karna Joanna.** Coeliac disease. *Laboratorium Medyczne.* 2018, 4: 32-36.
Praca poglądowa, MEiN: 5.000.
3. **B.38: Zińczuk Justyna, Dymicka-Piekarska Violetta, Koper-Lenkiewicz Olga Martyna, Kamińska Joanna, Matowicka-Karna Joanna.** Viral hepatitis - still a current problem? *Współczesna Medycyna Laboratoryjna.* 2019: 1, 3: 121-129.
Praca poglądowa, MEiN: 5.000.

4. **B.39: Zińczuk Justyna**, Matowicka-Karna Joanna. Evaluation of lipid parameters in the light of the guidelines of European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society. *Współczesna Medycyna Laboratoryjna*. 2019 : 1, 1, s. 5-10.
Praca poglądowa, MEiN: 5.000.
5. **B.40:** Koper-Lenkiewicz Olga Martyna, Bojanowska Aleksandra, Kubiszewska Izabela, Kamińska Joanna, **Zińczuk Justyna**, Matowicka-Karna Joanna. Tick-bone encephalitis - etiological factor, epidemiology, laboratory diagnostics. *Współczesna Medycyna Laboratoryjna*. 2019 : 1, 4, s. 167-173.
Praca poglądowa, MEiN: 5.000.
6. **B.41:** Motybel-Iwańczuk Elżbieta, **Zińczuk Justyna**, Matowicka-Karna Joanna. Laboratory diagnosis of HPV infection in the prevention of cervical cancer. *Współczesna Medycyna Laboratoryjna* 2019 : 1, 2, s. 57-63.
Praca poglądowa, MEiN: 5.000.
7. **B.12:** Koper-Lenkiewicz Olga Martyna, Kamińska Joanna, Wilińska Ewelina, Milewska Anna, Lewoniewska Sylwia, Tomaszewska Justyna, **Zińczuk Justyna**, Dymicka-Piekarska Violetta, Matowicka-Karna Joanna. Factors associated with erythrocyte count and hemoglobin concentration in men and women with type 2 diabetes. *Diagnostyka Laboratoryjna*. 2019 : 55, 3, s. 199-208.
Praca oryginalna, MEiN: 40.000.

Po rozpoczęciu pracy w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej (październik 2018r.) opublikowałam szereg artykułów w zakresie diagnostyki laboratoryjnej, które dotyczyły znaczenia wybranych autooprzeciwciał w chorobach autoimmunologicznych tkanki łącznej (**Publikacja B.36**), diagnostyki celiakii (**Publikacja B.37**), wirusowych zapaleń wątroby (**Publikacja B.38**), oceny parametrów lipidowych w świetle najnowszych wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society (**Publikacja B.39**), diagnostyki kleszczowego zapalenia mózgu (**Publikacja B.40**), diagnostyki zakażeń HPV i jej znaczeniu w prewencji raka szyjki macicy (**Publikacja B.41**) czy oceny czynników związanych z liczbą erytrocytów oraz stężeniem hemoglobiny u mężczyzn i kobiet chorych na cukrzycę typu 2 (**Publikacja B.12**). Prace te zostały opublikowane głównie w czasopismach branżowych i stanowią podsumowanie aktualnego stanu wiedzy oraz są ważnym materiałem edukacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych i innych zawodów medycznych.

Inne artykuły

1. **A.1:** Gryko M, Pryczynicz A, Dawidziuk T, **Zińczuk J**, Cepowicz D, Kamocki Z, Kędra B, Guzińska-Ustymowicz K. Comparison of expression of selected proteins in the cells of intestinal and diffuse type gastric cancer immunohistochemical analysis. *Progress in Health Sciences*. 2014 : 4, 1: 158-164.
Praca oryginalna, MEiN: 7.000.
2. **A.4:** Romaniuk W, Ołdziej A, **Zińczuk J**, Kłoczko J. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2015 : 69, s. 1443-1450.
Praca oryginalna, IF: 0,769, MEiN: 15.000.
3. **B.42:** Skutnik K, Ustymowicz Wiktoria, Zubrewicz Katarzyna, **Zińczuk Justyna**, Kamińska Diana, Pryczynicz A. Physiotherapy in women after breast cancer treatment - review. *Progress in Health Sciences*. 2019 : 9, 1, s. 162-168.
Praca poglądowa, MEiN: 20.000.

4. **B.8:** Zaręba KP, **Zińczuk J**, Dawidziuk T, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B. Stomach cancer in young people - a diagnostic and therapeutic problem. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(4):283-285.
Praca oryginalna, MEiN: 40.000.
5. **B.15:** Kamińska J, Lyson T, Chrzanowski R, Sawicki K, Milewska AJ, Tylicka M, **Zińczuk J**, Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, Mariak Z, Koper-Lenkiewicz OM. Ratio of IL-8 in CSF versus Serum Is Elevated in Patients with Unruptured Brain Aneurysm. *J Clin Med.* 2020 Jun 5;9(6):1761.
Praca oryginalna, IF:4.242, MEiN: 140.000.
7. **B.10:** Zaręba KP, Dawidziuk T, **Zińczuk J**, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B. Gas gangrene as a surgical emergency - own experience. *Pol Przegl Chir.* 2019 Oct 11;91(6):1-5.
Praca oryginalna, MEiN: 100.000.
8. **B.27:** Zaręba KP, Cummings K, **Dorf J**, Kamocki Z, Kędra B. Laparoscopic organ-sparing surgery for cystic lesions of the spleen - own observations. *Pol Przegl Chir.* 2022 Jan 26;94(5):9-12.
Praca oryginalna, MEiN: 100.000.

Porównanie ekspresji wybranych białek w rozlanym i jelitowym typie raka żołądka według klasyfikacji Laurena

Jedną z najstarszych, ale wciąż powszechnie stosowanych klasyfikacji w diagnostyce raka żołądka jest klasyfikacja Laurena, która opiera się na ocenie cech histopatologicznych nowotworu, cech cytologicznych pojedynczych komórek nowotworowych oraz różnic w wydzielaniu śluzu. Wyróżnia ona dwa główne typy: jelitowy i rozlany oraz dodatkowo typ mieszany, który łączy cechy typu jelitowego i rozlanego. Typ rozlany cechuje się gorszym rokowaniem z szybszą progresją dlatego w niniejszej pracy zdecydowaliśmy się ocenić wybrane białka: FHIT, E-kadheryna, α -katenina, γ -katenina, katepsyna B, EGF, HER-2, MMP-9, MCM-2, Bak, Bax, BID, Bcl-XL, p53, FasL, Bcl-2, kaspaza-8 i prokaspaza-3 w zależności od typu nowotworu według klasyfikacji Laurena (**Publikacja A.1**). Ekspresja E-kadheryny była istotnie wyższa w typie jelitowym RŻ niż w typie rozlanym (67,2% vs 45,2%, $p < 0,05$). Wykazano również, że ekspresja białka BID była istotnie wyższa w typie jelitowym RŻ (57,1% vs 30,4%, $p < 0,05$). W przypadku kaspazy-8 stwierdzono niższą ekspresję tego białka w typie jelitowym w porównaniu do typu rozlanego RŻ (39,6% vs 75,0%, $p < 0,01$). Odmierna ekspresja kaspazy-8 w dwóch różnych typach raka żołądka wskazuje na zaburzenia apoptozy podczas różnicowania typów raka żołądka. Częstsza ekspresja kaspazy-8 w raku żołądka typu rozlanego sugeruje, że powstawanie agresywnych postaci tego nowotworu może być związane z innymi mechanizmami niż szlak błonowy apoptozy. Jednym z nich może być zmniejszenie ekspresji białka BID, którego funkcją jest integracja błonowego i mitochondrialnego szlaku apoptozy. Zaburzenia transdukcji sygnału proapoptotycznego poprzez wewnętrzną drogę apoptozy mogą być czynnikiem powstawania bardziej agresywnych postaci raka żołądka. Innym bardzo ważnym mechanizmem w rozwoju obu typów raka żołądka może być obniżenie funkcji E-kadheryny i jej kompleksu, co zaburza adhezję komórek, a w konsekwencji powstawanie agresywnych postaci raka.

Inhibitory proteasomów w terapii onkologicznej

W niniejszej pracy dokonaliśmy przeglądu literatury na temat zastosowania inhibitorów proteasomów w terapii onkologicznej (**Publikacja A.4**). Proteasomy to wieloenzymatyczne kompleksy wykazujące aktywność chymotrypsynopodobną, trypsynopodobną i kaspazopodobną, których podstawową funkcją jest udział w degradacji nieprawidłowych białek. Inhibicja proteasomów powoduje nagromadzenie patologicznych białek, aktywację kaspaz i śmierć komórki. Zależność tę wykorzystano w terapii chorób nowotworowych. Jako pierwszy na rynek został wprowadzony bortezomib u chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym. Przedstawicielem drugiej generacji inhibitorów proteasomu jest karfilzomib, zatwierdzony przez FDA w 2012 r. W fazie badań klinicznych znajdują się cztery nowe inhibitory: ixazomib (MLN9780/MLN2238), delanzomib (CEP-18770), oprozomib (ONX0912/PR-047) i marizomib (NPI-0052). Wstępne badania wskazują, iż inhibitory drugiej generacji w porównaniu z bortezomibem cechują się mniejszą cytotoksycznością, pokonują oporność na konwencjonalną chemioterapię, a możliwość podawania ich doustnie znacznie ułatwia ich dozowanie. Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych oceniających działanie nowych inhibitorów proteasomów są bardzo obiecujące i wskazują na ich dużą skuteczność w leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Fizjoterapia kobiet po leczeniu raka piersi

Głównym celem pracy było przedstawienie postępowania fizjoterapeutycznego u kobiet po mastektomii na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa (**Publikacja B.42**). Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Resekcje chirurgiczne wciąż pozostają podstawową metodą leczenia raka piersi. Jednak operacja często niesie ze sobą wiele niepożądanych zmian, takich jak: ograniczenie ruchomości w stawie barkowym po stronie operowanej, wtórny obrzęk limfatyczny, zespół bólowy po mastektomii (PMPS), zmniejszenie siły mięśniowej lub zaburzenia postawy ciała. Dlatego niezwykle istotne jest wdrożenie działań fizjoterapeutycznych, które mają zapobiegać i eliminować powikłania pooperacyjne. Proces fizjoterapeutyczny można podzielić na trzy okresy: wczesny szpitalny, wczesny ambulatoryjny i późny ambulatoryjny. W pierwszym okresie, aby zapobiec zaburzeniom krążenia, powikłaniom płucnym i obrzękom, stosuje się ćwiczenia czynne wolne, samonośność kończyny górnej po stronie operowanej oraz ćwiczenia oddechowe odcinka piersiowego. Wczesny okres ambulatoryjny obejmuje ćwiczenia korekcyjne, ćwiczenia ogólnousprawniające, rozciąganie oraz naukę automatycznego masażu kończyny górnej strony operowanej. Ostatni okres należy wzbogacić rekreacyjnymi metodami aktywności fizycznej, takimi jak pływanie, jazda na rowerze czy nordic walking w celu utrzymania sprawności fizycznej, prawidłowej ruchomości obręczy barkowej oraz poprawy stanu psychofizycznego pacjenta. Bardzo ważne jest, aby pacjentka regularnie kontynuowała program rehabilitacji również po wyleczeniu raka piersi. W przypadku wtórnego obrzęku limfatycznego kończyny górnej stosuje się kompleksową fizjoterapię rehabilitacyjną, składającą się z manualnego drenażu limfatycznego, ćwiczeń leczniczych, terapii uciskowej oraz pielęgnacji skóry. Fizjoterapia kobiet po operacjach raka piersi jest złożonym i długotrwałym procesem. Metody fizjoterapeutyczne są skuteczne w leczeniu powikłań po operacjach raka piersi. Konieczne jest ciągle aktualizowanie wiedzy z zakresu fizjoterapii kobiet po operacjach raka piersi.

Rak żołądka u ludzi młodych

Rak żołądka wciąż pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu raka na świecie. W ostatnich latach zaobserwowano wzrost liczby zachorowań wśród ludzi młodych poniżej 40 roku życia. Dlatego w tej pracy przeanalizowaliśmy częstość występowania, stopień zaawansowania choroby i przeżycia pacjentów z rakiem żołądka poniżej 40 roku życia (**Publikacja**

B.8). Zaobserwowaliśmy, że rak żołądka występował znacznie wcześniej u kobiet niż u mężczyzn i średni czas przeżycia po operacji wynosił 16 miesięcy. Najczęściej diagnozowanymi stopniami zaawansowania RŻ według klasyfikacji TNM były stopnie II i III. W badanej grupie u wszystkich pacjentów obserwowano niespecyficzne bóle brzucha, z bólami w okolicy jamy serca. Dolegliwości te trwały od 3 do 18 miesięcy przed hospitalizacją. Zaobserwowano także uczucie pełności poposiłkowej oraz spadek masy ciała, który wynosił od 4 do 10 kg w okresie od 3 do 12 miesięcy. U części pacjentów zaobserwowano uporczywe wymioty oraz smoliste stolce. Średni czas przeżycia wszystkich chorych wynosił 15 miesięcy. Ze względu na przekonanie, że rak żołądka dotyczy głównie osób starszych, istnieje ryzyko ignorowania objawów u osób młodych co skutkuje rozpoznaniem nowotworu w zaawansowanym stadium, co ma negatywny wpływ na m.in. długotrwałe efekty leczenia.

Stosunek IL-8 w PMR do surowicy u pacjentów z nieuszkodzonym tętniakiem mózgu

Chemokiny to heterogenna grupa rozpuszczalnych, krótko działających białek, które są silnymi mediatorami odpowiedzi zapalnej. Badania na zwierzętach wskazują, że dwie chemokiny — chemokina-ligand-8 z motywem C-X-C (CXCL8/IL-8) i białko chemotaktyczne monocytów-1 (CCL2/MCP-1) są szczególnie ważne w powstawaniu i pękaniu tętniaków mózgu. Z powodu małej liczby prac opisujących rolę tych chemokin w rozwoju tętniaków u ludzi zdecydowaliśmy się na ocenę stężenia tych cząsteczek w PMR i surowicy płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy u pacjentów z niepękniętym tętniakiem wewnątrzczaszkowym (UIA) (**Publikacja B.15**). Aby wykluczyć wpływ bariery krew-mózg i krew-PMR na wzajemne zależności poziomów białka obliczyliśmy również iloraz IL-8 i MCP-1, odnosząc ich wartości w PMR do wartości w surowicy. W naszym badaniu sprawdziliśmy, czy ocena stężenia IL-8 i MCP-1 pozwoli na rozpoznanie tętniaka mózgu przed jego pęknięciem. Podjęliśmy również próbę sprawdzenia, czy poziomy IL-8 i MCP-1 lub ich iloraz są związane z wielkością, liczbą i kształtem tętniaka oraz ryzykiem wystąpienia tętniaka. Wykazaliśmy, że stężenie IL-8 w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z UIA jest istotnie wyższe ($p < 0,001$) niż w surowicy, co może wskazywać na jego lokalną syntezę w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Stężenie IL-8 w PMR było również istotnie związane z wielkością tętniaka, co może odzwierciedlać udział IL-8 w powstawaniu i rozwoju tętniaków mózgu. Iloraz IL-8 (IL-8 w PMR/IL-8 w surowicy) u pacjentów z UIA był znacząco wyższy w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p = 0,045$). Wykazaliśmy także, że jeśli iloraz IL-8 wzrośnie o 1, to szansa na wystąpienie tętniaka mózgu wzrasta 1,84 razy (wzrost o 84%). Z kolei, jednoczynnikowa analiza regresji liniowej wykazała, że: (1) wraz ze wzrostem stężenia IL-8 w PMR o 10 pg/ml wielkość tętniaka zwiększa się 1,14 razy (wzrasta o 14%); (2) ze wzrostem BMI o 1, wielkość tętniaka zwiększa się 1,035 razy (wzrasta o 3,5%). Jednak analiza krzywych ROC nie wykazała jednoznacznie przydatności diagnostycznej oceny ilorazu IL-8 u pacjentów z tętniakiem mózgu.

Zgorzele gazowe na dyżurze chirurgicznym

Kolejny artykuł poruszył problematykę zgorzeli gazowych – infekcji wywoływanych głównie przez bakterie beztlenowe z rodzaju *Clostridium* (**Publikacja B.10**). Pacjenci, którzy trafili na ostry dyżur chirurgicznymi posiadali zmiany skórne spowodowane przez *Clostridium* i należeli do grupy wysokiego ryzyka z powodu choroby alkoholowej, cukrzycy, otyłości lub zaniedbań higienicznych. U pacjentów poza zmianami skórnymi odnotowano także podwyższoną temperaturę ciała. Badanie rentgenowskie wykazało pęcherzyki gazu w tkankach miękkich a w badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę (15,8–27,000) i podwyższone wartości CRP (38–120 mg/l). Wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do pilnego leczenia chirurgicznego, które obejmowało nacięcie zainfekowanego obszaru. Usunięto tkankę martwiczą a ranę przemywano

H₂O₂, 0,9% NaCl i środkami antyseptycznymi. Wykonano drenaż, zastosowano nawodnienie dożylne i empiryczną antybiotykoterapię (3x5 ml krystalicznej penicyliny w połączeniu z klindamycyną 2x 600mg). U wszystkich chorych po kilku godzinach wykonano drugi zabieg chirurgiczny w celu kontroli przebiegu choroby i ponownego zbadania zmian. W większości przypadków obserwowano znaczne zmniejszenie miejscowego nasilenia choroby w krótkim czasie. Po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych pacjentów przeniesiono do ośrodka w Gdyni celem rozpoczęcia leczenia hiperbarycznego. W pracy chcieliśmy podkreślić znaczenie prawidłowego schematu postępowania ze zgorzelą gazową, gdyż odpowiednie zabezpieczenie pacjenta może znacząco zmniejszyć rozległość martwicy oraz powierzchnię uszkodzonych tkanek.

Zabiegi laparoskopowe w resekcji torbieli śledziony

Torbiele śledzionę są rzadko spotykane w praktyce klinicznej. Dlatego w niniejszej pracy chcieliśmy ocenić skuteczność zabiegu laparoskopowego w resekcji torbieli śledziony (**Publikacja B.27**). Zaobserwowaliśmy, iż oszczędna operacja laparoskopowa zmian torbielowatych śledziony wydaje się bezpieczna i rzadko wiąże się z powikłaniami lub nawrotami choroby a ewentualne rozszerzenie zakresu zabiegu do splenektomii całkowitej nie powinno stanowić większego problemu.

6.3. Wystąpienia na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych

6.3.1. Wyniki badań naukowych prezentowane przeze mnie i moich kolegów na konferencjach krajowych:

1. Wolszczak-Biedrzycka B, **Dorf J**, Matowicka-Karna J, Żendzian-Piotrowska M, Zalewska A, Maciejczyk M. *Could AOPP be a useful marker of gastric cancer development?* 1st International Conference for Young Scientists "Biomarkers of Civilization Diseases", Białystok, April 21, 2023.
2. Kosidło JW, Wolszczak-Biedrzycka B, Kamińska J, Koper-Lenkiewicz O, Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, **Dorf J**. *The diagnostic value of inflammatory markers (IL-6, CRP/IL-6, CRP/L) for assessing the severity of COVID-19 symptoms based on the MEWS and predicting the risk of mortality.* 1st International Conference for Young Scientists "Biomarkers of Civilization Diseases", Białystok, April 21, 2023.
3. Buczyło P, Sobolewski M, Milewska P, Sutkowska K, **Dorf J**, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J. *Ocena ekspresji białka MCM5 w lizacie osadu moczu alternatywną metodą dla inwazyjnej cystoskopii w diagnostyce raka pęcherza moczowego.* IX Ogólnopolska Konferencja Studentów Medycyny Laboratoryjnej i Młodych Diagnostów "Wschodząca Diagnostyka", Białystok, 13 maja 2023 r.
4. Wolszczak-Biedrzycka B, Bieńkowska A, **Dorf J**, Biedrzycki G. *Trzecia dawka BNT162b2 jako silny czynnik wpływający na poziom p/ciał anty-SARS-CoV-2S wśród pracowników ochrony zdrowia, z uwzględnieniem czynników demograficznych i wcześniejszego przechorowania COVID-19.* XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Kielce, 19-22.10.2022. Diagnostyka Laboratoryjna 2022: 58, 1, s. 93-95.
5. Koper-Lenkiewicz OM, Gacuta KM, Milewska AJ, Dymicka-Piekarska V, **Dorf J**, Kosidło JW, Sutkowska K, Matowicka-Karna J, Kamińska J. *Czynniki wpływające na średnią objętość płytek krwi (MPV) u chorych na cukrzycę typu 2.* XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Kielce, 19-22.10.2022. Diagnostyka Laboratoryjna 2022: 58, 1, s. 82.

6. Dymicka-Piekarska V, Zawistowska I, Czech A, Kamińska J, Koper-Lenkiewicz OM, Misiewicz A, Matowicka-Karna J, **Dorf J**. *MPV jako czuły wskaźnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych*. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej. Kielce 19-22.10.2022. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2022 : 58, 1, s. 76-77.
7. Kamińska J, Łysoń T, Dymicka-Piekarska V, Sawicki K, Mariak Z, **Dorf J**, Cymek M, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM. *Ocena stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) u chorych z niepełniętymi tętniakami mózgu*. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Kielce, 19-22.10.2022. *Diagnostyka Laboratoryjna*. 2022 : 58, 1, s. 79-80.
8. Matowicka-Karna J, Kamińska J, Reszeć-Giełazyn J, Milewska P, Chludzińska-Kasperuk S, Dymicka-Piekarska V, **Dorf J**, Kowalewska E, Guzińska-Ustymowicz K, Koper-Lenkiewicz OM. *Ocena stężenia gastrokiny 1 (GKNI) u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego*. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Kielce, 19-22.10.2022. *Diagnostyka Laboratoryjna*. 2022 : 58, 1, s. 87.
9. Kosidło JW, Gacuta KM, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, Wolszczak-Biedrzycka B, **Dorf J**. *Ocena SII, IL-6, CPR, CPR/IL-6 w przebiegu Covid-19*. VIII Ogólnopolska Konferencja Studentów Medycyny Laboratoryjnej i Młodych Diagnostów "Wschodząca Diagnostyka", Białystok, 14 maja 2022.
10. Nizioł M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. *Immunohistochemiczna ocena ekspresji białka TNS4 w raku żołądka*. XI Ogólnopolska Konferencja Postępy w Badaniach Biomedycznych, Warszawa 27.02.2021.
11. Świdarska A, Fiutowska D, Kamińska J, Sawicki K, Milewska AJ, **Zińczuk J**, Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, Mariak Z, Koper-Lenkiewicz OM. *Przydatność oznaczania stężeń białek mielinowych Nogo-A i MAG w guzach astrocytarnych mózgu*. XIII Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa Tygiel 2021. "Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju." Lublin, 25-28 marca 2021.
12. Czech A, Brzostowska I, Kamińska J, **Zińczuk J**, Dymicka-Piekarska V, Czyżewska J, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM., Reszeć J. *Stężenie gastrokiny 1 (GKNI) u pacjentów z rakiem żołądka*. XIII Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa Tygiel 2021. "Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju." Lublin, 25-28 marca 2021.
13. Nizioł M, Kamińska D, **Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. *Analiza immunohistochemiczna ekspresji EpCAM i Mucyny 4 w raku żołądka*. 9 Konferencja "Postępy w Badaniach Biomedycznych", Warszawa, 01-02.12.2018.
14. Pryczynicz A, Nizioł M, **Zińczuk J**, Kemon A, Guzińska-Ustymowicz K. *Immunohistochemiczna ocena białek adhezji komórkowej EpCAM i MCAM w raku żołądka*. 51. Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików Tkanki, Komórki, Geny. Warszawa, 12-14 września 2017.
15. **Zińczuk J**, Romaniuk W, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B, Kemon A, Pryczynicz A. *Ocena ekspresji wybranych cząsteczek adhezyjnych z rodziny antygenu karcynoembrionalnego (CEACAM) w śródnabłonkowej neoplazji trzustki*. XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Kraków 3-6 września 2017. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2017 : 53, suppl. (1), s. 50.
16. Romaniuk W, **Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B, Pryczynicz A, Kemon A. *Znaczenie ekspresji mucyn w diagnostyce zmian prekursorowych gruczołakoraka przewodowego trzustki*. XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Kraków 3-6 września 2017. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2017 : 53, suppl. (1), s. 50.

17. **Zińczuk J**, Lewoniewska S, Zaręba K, Kędra B, Kemon A, Pryczynicz A. *Glukagonoma jako rzadki przypadek guza neuroendokrynnego trzustki*. IV Ogólnopolska Konferencja Studentów Medycyny Laboratoryjnej i Młodych Diagnostów "Wschodząca Diagnostyka", Studencka Sesja Diagnostyki Klinicznej, Białystok, 8 kwietnia 2017 r.
18. Misiura M, Nizioł M, **Zińczuk J**. *Immunochemiczna ocena ekspresji E-kadheryny w śródnabłonkowej neoplazji trzustki*. V Ogólnopolska Konferencja LTSAM Lubelskiego Towarzystwa Studentów Analityki Medycznej, Lublin, 13 maja 2017.
19. Żukowska M, Cicha K, Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Guzińska-Ustymowicz K, Kemon A. *Analysis of immunohistochemical expression of Mucin-5 in gastric cancer*. I Ogólnopolska Konferencja "Biomarkery w chorobach nowotworowych", Wrocław, 9-10 października 2016.
20. **Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Kędra B, Kemon A, Pryczynicz A. *Immunohistochemiczna ocena ekspresji białek p21 i p53 w śródnabłonkowej neoplazji trzustki*. XX Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Patologów "Patomorfologia - od makroskopii do genu", Warszawa, 2-4 czerwca 2016 r. Polish Journal of Pathology. 2016 : 67, 1 (suppl. 1), s. 77-78.
21. Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Kemon A, Lewczuk Ł, Jagodzińska D. *Nowe kryteria oceny złośliwości histologicznej guza u pacjentów z rakiem jelita grubego*. XX Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Patologów "Patomorfologia - od makroskopii do genu", Warszawa, 2-4 czerwca 2016 r. Polish Journal of Pathology. 2016 : 67, 1 (suppl. 1), s. 51.
22. Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Kemon A, Guzińska-Ustymowicz K. *Ocena ekspresji białek faszyny 1 i EpCAM w raku żołądka*. XX Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Patologów "Patomorfologia - od makroskopii do genu", Warszawa, 2-4 czerwca 2016 r. Polish Journal of Pathology. 2016 : 67, 1 (suppl. 1), s. 71.
23. Fil D, Charkiewicz R, **Zińczuk J**, Niklińska W. *Evaluation of SFRP2 gene in myocardial infarction in a mouse model - results of microarray screening*. XLIX Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików, Współczesne techniki mikroskopowe i molekularne w biologii i medycynie, Międzyzdroje, 9-12 września 2015.
24. **Zińczuk J**, Zaręba K, Gabiec Ł, Fil D, Kędra B. *Glucagonoma - a rare case of neuroendocrine tumor of the pancreas*. 22nd International Students Scientific Conference for Students and Young Doctors, Medical University of Gdańsk, 24-26 April 2014.
25. **Zińczuk J**, Fil D, Olszewska A, Wojskovicz P. *Rare case of simple mucocele of the appendix*. 22nd International Students Scientific Conference for Students and Young Doctors, Medical University of Gdańsk, 24-26 April 2014.
26. Fil D, **Zińczuk J**. *Repair mechanisms of myocardium in experimental myocardial infarction in a mouse model with the inactive gene of interleukin 6*. 22nd International Students Scientific Conference for Students and Young Doctors, Medical University of Gdańsk, 24-26 April 2014.
27. **Zińczuk J**, Fil D, Romaniuk W, Olszewska Anna. *Whipple's disease*. 22nd International Students Scientific Conference for Students and Young Doctors, Medical University of Gdańsk, 24-26 April 2014.
28. **Zińczuk J**, Pryczynicz A, Fil D, Kemon A. *Ocena zmian przedrakowych zewnątrzwydzielniczej części trzustki w różnych schorzeniach tego narządu*. XLVIII Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików "Od MAKRO do NANO. Nowe horyzonty i nowe możliwości w naukach podstawowych i klinicznych", Wisła, 3-6 września 2014.

29. **Zińczuk J**, Kiśluk J, Fil D, Romaniuk W, Wojskowicz P, Kemon A. *Epidermal cyst of the spleen - a case report*. 8th Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, 12-13 April 2013.
30. **Zińczuk J**, Kiśluk J, Romaniuk W, Wojskowicz P, Kemon A. *Mesenteric lymphadenitis caused by Yersinia enterocolitica - a case report*. 8th Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, 12-13 April 2013.
31. Fil D, Kiśluk J, **Zińczuk J**, Matowicka-Karna J. *Platelet count and morphological parameters in patients with gastric cancer*. 8th Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, 12-13 April 2013.
32. Wojskowicz P, **Zińczuk J**, Kiśluk J, Fil D, Kemon A, Dadan J. *Zapalenie węzłów chłonnych krezki jelita wywołane przez Yersinia enterocolitica - opis przypadku*. 66 Kongres Towarzystwa Chirurgów Polskich, Warszawa 18-21 września 2013. Polski Przegląd Chirurgiczny. 2013, supl. 1, s. S/152-S/153
33. **Zińczuk J**, Niewiarowska K, Gryko M, Kemon A, Kiśluk J, Prczynicz A, Zaręba K. *Actinomycosis of sigmoid colon imitating ovary's tumor*. Medical Problems 2012. X International Conference of Student Research Groups. Organized by students of Medical University of Warsaw, 13th-14th July 2012, Starogard Gdański.
34. **Zińczuk J**, Jelski W, Niewiarowska K, Prczynicz A. *Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the sera of patients with acute pancreatitis*. Medical Problems 2012. X International Conference of Student Research Groups. Organized by students of Medical University of Warsaw, 13th-14th July 2012, Starogard Gdański.
35. **Zińczuk J**, Niewiarowska K, Cepowicz D, Kędra B, Kiśluk J, Prczynicz A, Zaręba K. *The simultaneous presence of adenocarcinoma gastrointestinal stromal tumor and carcinoid tumor in the stomach*. Medical Problems 2012. X International Conference of Student Research Groups. Organized by students of Medical University of Warsaw, 13th-14th July 2012, Starogard Gdański.

6.3.2. Wyniki badań naukowych prezentowane przeze mnie i moich kolegów na konferencjach zagranicznych:

1. Ustymowicz W, Guzińska-Ustymowicz K, Prczynicz A, **Dorf J**, Zaręba K, Zakrzewski M, Maciorkowska E, Maciorkowska M. *Correlation of positive expression of CD15/CD45 and apoptosis in IBD and CRC*. The International Falk symposium 230 "State-of-the-Art Management Of IBD: Current Realities and Future Horizons". Frankfurt, Germany. November 25-26, 2022.
2. Romańczyk A, Ustymowicz W, **Dorf J**, Baszun M, Prczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K. *Immunohistochemical expression of proliferation markers in colitis ulcerosa*. The International Falk symposium 230 "State-of-the-Art Management Of IBD: Current Realities and Future Horizons". Frankfurt, Germany. November 25-26, 2022.
3. Ustymowicz K, Ustymowicz W, Maciorkowska M, Prczynicz A, Zakrzewski M, Hawryluk I, Zaręba K, **Dorf J**, Maciorkowska E, Guzińska-Ustymowicz K, Mantiuk A. *Inflammatory infiltration CD15/CD45-positive cells and correlation of c-erbB-2 expression in IBD*. The International Falk symposium 230 "State-of-the-Art Management Of IBD: Current Realities and Future Horizons". Frankfurt, Germany. November 25-26, 2022.
4. Guzińska-Ustymowicz K, Ustymowicz W, **Dorf J**, Ustymowicz K, Prczynicz A, Mantiuk A. *The expression of caspase-8 in inflammatory bowel diseases*. The International Falk symposium

- 230 "State-of-the-Art Management Of IBD: Current Realities and Future Horizons". Frankfurt, Germany. November 25-26, 2022.
5. **Zińczuk J**, Maciejczyk M, Zaręba K, Romaniuk W, Kędra B, Zalewska A, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K. *Oxidative stress biomarkers as a factor of advancement of colorectal cancer*. 23rd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Barcelona, Spain, 19-23 may 2019. Clinica Chimica Acta. 2019 : 493, Suppl. 1, s. S129.
 6. Dymicka-Piekarska V, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Lisowska A, **Zińczuk J**, Matowicka-Karna J. *The diagnostic significance of RANTES/CCL5 in cardiovascular diseases*. 23rd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Barcelona, Spain, 19-23 may 2019. Clinica Chimica Acta. 2019 : 493, Suppl. 1, s. S174.
 7. Ustymowicz W, Nizioł M, Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Zaręba K, Maciorkowska E, Zakrzewski M, Maciorkowska M, Guzińska-Ustymowicz K. *Correlation between Ki67 expression with Fas/FasL expressions in IBD patients*. IBD: From Diagnosis to Therapy St. Petersburg, Russia, July 5-6, 2019.
 8. Pryczynicz A, Nizioł M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Ustymowicz W, Guzińska-Ustymowicz K. *Expression of survivin and PCNA proteins in inflammatory bowel diseases*. IBD: From Diagnosis to Therapy St. Petersburg, Russia, July 5-6, 2019.
 9. **Zińczuk J**, Zaręba K, Nizioł M, Ustymowicz W, Guzińska-Ustymowicz K, Matowicka-Karna J, Pryczynicz A. *Correlation between caspase-8 and survivin expression in patients with ulcerative colitis*. IBD: From Diagnosis to Therapy, St. Petersburg, Russia, July 5-6, 2019.
 10. Ustymowicz W, Nizioł M, Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Zaręba K, Maciorkowska E, Zakrzewski M, Maciorkowska M, Guzińska-Ustymowicz K. *Evaluation of CD83 with correlation between anti-apoptotic markers in Crohn's disease*. IBD: From Diagnosis to Therapy, St. Petersburg, Russia, July 5-6, 2019.
 11. **Zińczuk J**, Zaręba K, Nizioł M, Ustymowicz W, Guzińska-Ustymowicz K, Matowicka-Karna J, Pryczynicz A. *Can survivin may be responsible for inflammatory process in patients with ulcerative colitis?* Symposium 217: West Meets East: Functional Meets Organic Gastrointestinal Diseases. Singapore, November 29-30, 2019.
 12. Nizioł M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Ustymowicz W, Misiura M, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. *Evaluation of MCAM protein in gastric cancer with correlation of Helicobacter pylori infection*. Symposium 217: West Meets East: Functional Meets Organic Gastrointestinal Diseases. Singapore, November 29-30, 2019.
 13. Pryczynicz A, Nizioł M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Ustymowicz W, Guzińska-Ustymowicz K. *Expression of VDR receptor in inflammatory bowel diseases*. Symposium 217: West Meets East: Functional Meets Organic Gastrointestinal Diseases. Singapore, November 29-30, 2019.
 14. Ustymowicz W, **Zińczuk J**, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Zaręba K. *MMP-7 expression in patients with colitis ulcerosa and Crohn's disease*. Symposium 217: West Meets East: Functional Meets Organic Gastrointestinal Diseases. Singapore, November 29-30, 2019.
 15. Ustymowicz W, Pryczynicz A, Maciorkowska M, Zakrzewski M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Maciorkowska E. *The expression of MMP-7 dependent of CD45-positive cells in lamina propria of inflammatory bowel disease*. Falk Symposium 210. Crossing New Borders in IBD: Thoughts and Demands - From Mechanisms to Treatment, Lisbon, Portugal, April 20 - 21, 2018.
 16. Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Nizioł M, **Zińczuk J**, Zaręba K, Maciorkowska M. *The selectivity of the neutrophils infiltration in ulcerative colitis may be dependent on the claudin-4 expression*. Falk Symposium 210. Crossing New Borders in IBD: Thoughts and Demands - From Mechanisms to Treatment, Lisbon, Portugal, April 20 - 21, 2018.

17. Pryczynicz A, Kuczyńska P, **Zińczuk J**, Zaręba K, Ustymowicz W, Maciorkowska S.D. M, Zakrzewski M, Maciorkowska E, Guzińska-Ustymowicz K. *Correlation between fascin-1 and caspase-8 proteins expressions in ulcerative colitis*. Falk Symposium 212 IBD and Liver: East Meets West, Kyoto, Japan, September 7-8, 2018.
18. Maciorkowska M, Zakrzewski M, Ustymowicz W, Roszko-Kirpsza I, Kamińska, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Maciorkowska E. *Evaluation of CD11c-, CD123- and CD68-positive cells in the colonic membrane of children with Crohn's disease*. Falk Symposium 212 IBD and Liver: East Meets West, Kyoto, Japan, September 7-8, 2018.
19. Zakrzewski M, Maciorkowska M, Ustymowicz W, Roszko-Kirpsza I, Kamińska B, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Maciorkowska E, Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Guzińska-Ustymowicz K. *Evaluation of CD11c-, CD123- and CD68-positive cells in the colonic mucosal membrane of children with ulcerative colitis*. Falk Symposium 212 IBD and Liver: East Meets West, Kyoto, Japan, September 7-8, 2018.
20. Ustymowicz W, Guzińska-Ustymowicz K, Hawryluk I, Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Zaręba K, Zakrzewski M, Maciorkowska Elżbieta, Maciorkowska M. *Expression of CD15/CD45-positive cells in correlation of apoptosis in IBD and CRC*. Falk Symposium 212 IBD and Liver: East Meets West, Kyoto, Japan, September 7-8, 2018.
21. Ustymowicz W, Maciorkowska M, Pryczynicz A, Zakrzewski M, Hawryluk I, Zaręba K, **Zińczuk J**, Maciorkowska E, Guzińska-Ustymowicz K. *Inflammatory infiltration CD15/CD45-positive cells and correlation of c-erbB-2 expression in IBD*. Falk Symposium 212 IBD and Liver: East Meets West, Kyoto, Japan, September 7-8, 2018.
22. **Zińczuk J**, Pryczynicz A, Zaręba K, Ustymowicz W, Maciorkowska M, Zakrzewski M, Chabowski A, Guzińska-Ustymowicz K. *The actin-bundling protein fascin-1 is overexpressed in ulcerative colitis and is associated with CEACAM 1 expression*. Falk Symposium 212 IBD and Liver: East Meets West, Kyoto, Japan, September 7-8, 2018.
23. Pryczynicz A, **Zińczuk J**, Ustymowicz W, Nizioł M, Kuczyńska P, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K. *Expression of PCNA protein in comparison with inflammatory cells infiltration in Crohn's disease*. Falk Symposium 213 Tailored Therapies for IBD: a Look into the Future. Milan, Italy, October 5-6, 2018.
24. Ustymowicz W, **Zińczuk J**, Baszun M, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K. *Immunohistochemical expression of proliferation markers in colitis ulcerosa*. Falk Symposium 213 Tailored Therapies for IBD: a Look into the Future. Milan, Italy, October 5-6, 2018.
25. **Zińczuk J**, Zaręba K, Kuczyńska P, Ustymowicz W, Baszun M, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. *Significance of metalloproteinase 9 (MMP-9) expression in ulcerative colitis*. Falk Symposium 213 Tailored Therapies for IBD: a Look into the Future. Milan, Italy, October 5-6, 2018.
26. Ustymowicz W, **Zińczuk J**, Baszun M, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Zaręba K. *The expression of caspase-8 in inflammatory bowel diseases*. Falk Symposium 213 Tailored Therapies for IBD: a Look into the Future. Milan, Italy, October 5-6, 2018.
27. Nizioł M, Misiura M, Ustymowicz W, **Zińczuk J**. *Immunohistochemical assesment of carcinoembryonic-related cell adhesion molecule 6 expression in pancreatic intraepithelial neoplasia*. International Student Conference Health and Social Sciences, Riga, Latvia, 16-17 March 2018.
28. Misiura M, Nizioł M, Ustymowicz W, **Zińczuk J**. *Significance of fascin-1 and actinin-4 expression in pancreatic intraepithelial neoplasia development*. International Student Conference Health and Social Sciences, Riga, Latvia, 16-17 March 2018.

29. Romaniuk W, **Zińczuk J**, Kalita J, Ostrowska H, Kłoczko J. *Comparison of plasma and serum proteasome levels in patients with multiple myeloma and in healthy volunteers*. 5th Eurasian Hematology Forum. Symposium in memory of Andrei A. Novik. Saint Petersburg, April 6-9, 2017. *Clinical Oncohematology*. 2017 : 10, 4, s. 574.
30. **Zińczuk J**, Romaniuk W, Ostrowska H, Kłoczko J. *Estimation of proteasome concentration in patients with multiple myeloma receiving cyclophosphamide, thalidomide dexamethasone (CTD) therapy*. 5th Eurasian Hematology Forum. Symposium in memory of Andrei A. Novik. Saint Petersburg, April 6-9, 2017. *Clinical Oncohematology*. 2017 : 10, 4, s. 543-544.
31. Prczynicz A, **Zińczuk J**, Zaręba K, Markowski A, Kemon A, Guzińska-Ustymowicz K. *Claudin-4 protein expression in ulcerative colitis*. Symposium 206 From the New and Complex Concepts to the Real Patient: Science and Clinic in IBD, Madrid, Spain, 31 March - 1 April, 2017.
32. Guzińska-Ustymowicz K, Ustymowicz M, Prczynicz A, Kemon A, Markowski A, **Zińczuk J**, Zaręba K. *Expression of Fas/FasL in inflammatory bowel disease and colorectal cancer*. Symposium 206 From the New and Complex Concepts to the Real Patient: Science and Clinic in IBD, Madrid, Spain, 31 March - 1 April, 2017.
33. **Zińczuk J**, Zaręba K, Guzińska-Ustymowicz K, Markowski A, Kemon A, Prczynicz A. *The expression of CEACAM1 protein in inflammatory bowel diseases*. Symposium 206 From the New and Complex Concepts to the Real Patient: Science and Clinic in IBD, Madrid, Spain, 31 March - 1 April, 2017.
34. Guzińska-Ustymowicz K, Prczynicz A, Kemon A, Ustymowicz M, Markowski A, **Zińczuk J**, Zaręba K. *The immunohistochemical assessment of metalloproteinases in IBD*. Symposium 206 From the New and Complex Concepts to the Real Patient: Science and Clinic in IBD, Madrid, Spain, 31 March - 1 April, 2017. Abstracts, Poster Abstracts.
35. Prczynicz A, **Zińczuk J**, Gryko M, Kemon A, Guzińska-Ustymowicz K. *Expression of Fascin-1 protein in patients with gastric cancer*. VII International Scientific Conference SCIENCE4HEALTH 2016, Moscow, Russia, 12th April 2016 - 15th April 2016.
36. **Zińczuk J**, Prczynicz A, Zaręba K, Gabiec Ł, Kędra B, Kemon A. *Immunohistochemical evaluation of cell cycle regulatory proteins in pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)*. VII International Scientific Conference SCIENCE4HEALTH 2016, Moscow, Russia, 12th April 2016 - 15th April 2016.
37. Fil D, Charkiewicz R, **Zińczuk J**, Niklińska W. *Evaluation of antifibrotic genes in myocardial infarction in a mouse model - results of microarray screening*. 5th International Medical Students' Research Congress, Istanbul, 15-17 May 2015.
38. **Zińczuk J**, Prczynicz A, Fil D, Zaręba K, Gabiec Ł, Kędra B, Kemon A. *Significance of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) in the course of chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma*. 5th International Medical Students' Research Congress, Istanbul, 15-17 May 2015.
39. Jakubowska K, Prczynicz A, **Zińczuk J**, Famulski W, Kemon A, Niewiński A, Guzińska-Ustymowicz K. *Expression of collagen IV is associated with neoangiogenesis and lymph node metastases in pancreatic ductal carcinoma*. Falk Symposium 200 Therapeutic Strategies in Diseases of the Digestive Tract - 2015 and Beyond, Freiburg, Germany, 16-17 October 2015.
40. **Zińczuk J**, Prczynicz A, Kędra B, Kemon A. *Fascin-1 as a marker of precursor lesions of pancreatic cancer*. Falk Symposium 200 Therapeutic Strategies in Diseases of the Digestive Tract - 2015 and Beyond, Freiburg, Germany, 16-17 October 2015.

41. Fil D, **Zinczuk J**, Kiśluk J, Niklińska W, Matowicka-Karna J. *Morphological parameters and phagocytic activity of blood platelets in patients with gastric cancer*. Young Researchers in Life Sciences, Paris, France, At Chimie Paris Tech, May 22-24, 2013.
42. **Zinczuk J**, Kiśluk J, Fil D, Łaniewska-Dunaj M, Romaniuk W, Kemon A, Jelski W. *The alcohol dehydrogenase (ADH) and its isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) as candidates for markers of acute pancreatitis*. Young Researchers in Life Sciences, Paris, France, At Chimie Paris Tech, May 22-24, 2013.
43. Kiśluk J, Gryko M, **Zinczuk J**, Romaniuk W, Fil D, Kędra B. *The influence of morphological features of gastrointestinal stromal tumor on patients survival*. Young Researchers in Life Sciences, Paris, France, At Chimie Paris Tech, May 22-24, 2013.

6.4. Wykaz projektów naukowych prowadzonych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, które realizowałam lub realizuję jako kierownik i/lub wykonawca:

6.4.1. Kierownik projektu:

1. 2014r. – 144-14924P – Badania stanów przedrakowych miększu trzustki w różnych schorzeniach tego narządu
2. 2015r. – 154-14958P – Znaczenie białek regulatorowych cyklu komórkowego w rozwoju zmian przedrakowych zewnątrzwydzielniczej części trzustki
3. 2017r. – N/ST/MN/17/002/3314 – Ocena nacieku zapalnego w śródnabłonkowej neoplazji trzustki w przewlekłych zapaleniach i w raku trzustki
4. 2018r. – N/ST/MN/18/004/1118 – Ocena zawartości sfingolipidów w osoczu chorych na raka piersi
5. 2019r. – SUB/1/DN/19/001/2209 – Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego u pacjentów z rakiem jelita grubego
6. 2020r. – SUB/1/DN/20/005/2209 – Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego w odniesieniu do stopnia zaawansowania raka jelita grubego
7. 2021r. – SUB/1/DN/21/005/2209 – Wpływ stresu oksydacyjnego na mikrośrodowisko guza w raku jelita grubego
8. 2022r. – SUB/1/DN/22/001/2209 – Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego w przebiegu COVID19

6.4.2. Współwykonawca projektu:

1. 2015r. – 154-37741L – Znaczenie apoptozy w rozwoju śródnabłonkowej neoplazji trzustki
2. 2016r. – N/ST/ZB/16/003/3314 – Białka wiążące aktynę (ABP) jako markery śródnabłonkowej neoplazji trzustki
3. 2016r. – N/ST/ZB/16/002/3314 – Ocena ekspresji białek adhezyjnych z rodziny CEACAM w śródnabłonkowej neoplazji i w raku przewodowym trzustki
4. 2017 r. – N/ST/ZB/17/004/3314 – Rola białek E kadheryny, β -kateniny, CD146 i kładyny 4 w rozwoju śródnabłonkowej neoplazji i gruczolakoraka przewodowego trzustki
5. 2017 r. – N/ST/ZB/17/003/3314 – Ocena immunohistochemiczna ekspresji białek E kadheryny, N kadheryny, P kadheryny i EpCAM w śródnabłonkowej neoplazji i w raku trzustki
6. 2018r. – N/ST/ZB/18/014/1118 – Ekspresja czynników transkrypcyjnych limfocytów CD4+ w odniesieniu do zawartości osoczowych kwasów tłuszczowych u pacjentów z NAFLD
7. 2018r. – N/ST/ZB/18/004/1137 – Ocena ekspresji białka MFG-E8 w gruczolakoraku przewodowym trzustki
8. 2018r. – N/ST/ZB/18/003/1137 – Ocena ekspresji białka MACC1 i jego wpływu na ekspresję

wybranych białek apoptotycznych w gruczolakoraku przewodowym trzustki

9. 2018r. – N/ST/ZB/18/001/3314 – Ocena wybranych białek z rodziny CEACAM w raku żołądka
10. 2019r. – SUB/1/DN/19/004/3314 – Ocena ekspresji białek z rodziny kładyn w raku żołądka
11. 2020r. – SUB/1/DN/20/004/3314 – Ocena ekspresji białek adhezyjnych z rodziny nektyn w raku żołądka
12. 2020r. – SUB/1/DN/20/003/3314 – Ocena nowych parametrów histologicznych w korelacji z naciekiem zapalnym w raku jelita grubego
13. 2020r. – SUB/1/DN/20/003/2209 – Ocena potencjalnych markerów angiogenezy sFLT i PLGF u pacjentów z rakiem jelita grubego
14. 2020r. – SUB/1/DN/20/002/2209 – Czy białka MAG oraz OMgp mogą być markerami guzów glejowych mózgu?
15. 2020r. – SUB/1/DN/20/001/2209 – Ocena markerów zapalenia oraz parametrów stresu oksydacyjnego u chorych w przebiegu ostrego i/lub przewlekłego zapalenia trzustki występującego jako powikłanie kamicy żółciowej
16. 2021r. – SUB/1/DN/21/004/2209 – Potencjalna rola receptorów progesteronowych (PGR) w raku jelita grubego
17. 2021r. – SUB/1/DN/21/003/2209 – Surowiczy profil wybranych cytokin, chemokin i czynników wzrostu jako potencjalne narzędzie diagnostyczne i terapeutyczne u pacjentów z rakiem żołądka
18. 2021r. – SUB/1/DN/21/002/2209 – Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego w pierwotnych nowotworach mózgu
19. 2021r. – SUB/1/DN/21/003/3314 – Ocena ekspresji białek adhezyjnych z rodziny kindlin: kindliny-1, kindliny-2 oraz kindliny-3 w raku żołądka
20. 2021r. – SUB/1/DN/21/002/3314 – Ocena ekspresji białek z rodziny septyn w raku żołądka
21. 2021r. – SUB/1/DN/21/001/3314 – Surowiczy i tkankowy profil wybranych cytokin, chemokin i czynników wzrostu jako potencjalne narzędzie diagnostyczne i terapeutyczne u pacjentów z rakiem jelita grubego
22. 2022r. – SUB/1/DN/22/002/3314 – Ocena ekspresji białek z rodziny kładyn w raku jelita grubego
23. 2022r. – SUB/1/DN/22/001/3314 – Ocena ekspresji białek z rodziny kładyn w raku endometrium
24. 2022r. – SUB/1/DN/22/005/2209 – Ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej markerów stanu zapalnego u chorych na COVID-19
25. 2022r. – SUB/1/DN/22/004/2209 – NLR, LMR i PLR oraz fibrynogen i D-dimery jako markery ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej w przebiegu chorób nowotworowych przewodu pokarmowego
26. 2022r. – SUB/1/DN/22/003/2209 – Ocena wybranych parametrów stresu nitrozacyjnego w pierwotnych nowotworach mózgu
27. 2022r. – SUB/1/DN/22/002/2209 – Ocena wybranych cytokin hematopoetycznych u chorych z niepękniętymi tętniakami mózgu
28. 2023r. – B.SUB.23.381 – Neudezyna jako potencjalny krążący biomarker u pacjentów z rakiem jelita grubego
29. 2023r. – B.SUB.23.382 – Ocena ekspresji wybranych zapalnych biomarkerów genomowych u chorych z niepękniętymi tętniakami mózgu
30. 2023r. – B.SUB.23.384 – Ocena aktywacji szlaku NF-κB i statusu immunologicznego u pacjentów z glejakami
31. 2023r. – B.SUB.23.259 – Ocena ekspresji białek z rodziny kładyn w raku trzustki

Zaświadczenie o udziale w projektach prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku znajduje się w **Załączniku nr 9**.

6.5. Aplikacje w konkursach Narodowego Centrum Nauki o finansowanie działań naukowych:

19.06.2020 – złożenie wniosku do konkursu Narodowego Centrum Nauki **MINIATURA 4** o finansowanie działania naukowego pt. *„Stres oksydacyjny jako czynnik stymulujący remodeling mikrośrodowiska guza w gruczolakoraku przewodowym trzustki”*

08.07.2022 – uzyskanie finansowania projektu pt. *„Czy stres oksydacyjny może być czynnikiem warunkującym ciężki przebieg COVID-19?”* w kwocie 49 999 zł w konkursie Narodowego Centrum Nauki **MINIATURA 6**

Zaświadczenie o uzyskaniu finansowania projektu **MINIATURA 6** znajduje się w **Załączniku nr 10**.

6.6 Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach

2012r. – do chwili obecnej – członek Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

2012r. – do chwili obecnej – członek Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej. W 2023r. zostałam powołana na stanowisko Zastępcy Przewodniczącego Komisji Rewizyjnej Białostockiego Oddziału PTDL.

6.7 Członkostwo w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach

2019-2020r. – redaktor naukowy w czasopiśmie „Współczesna Medycyna Laboratoryjna” (załącznik nr 11)

6.8 Informacja o recenzowanych pracach naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych

Cyklicznie recenzuję publikacje naukowe dotyczące patogenezy nowotworów jelita grubego, trzustki i żołądka. Zgodnie z danymi platformy publons.com (Clarivate Analytics) recenzowałam manuskrypty w międzynarodowych czasopismach naukowych z listy JCR:

2018r. – Cancer Investigation (IF=2.398)

2019r. – Journal of Clinical Medicine (IF=3.303)

2020r. – World Journal of Surgical Oncology (IF=1.966), Metabolites (IF=4.097), Journal of Clinical Medicine (IF=3.303), Cancer Management and Research (IF=2.886), Medicina (IF=1.205), Cancers (IF=6.126), Biomarkers in Medicine (IF=2.479)

2021r. – International Journal of Molecular Sciences (IF=4.556), Cancer Management and Research (IF=3.889), Biomedicines (IF=6.081), International Journal of General Medicine (IF=2.466), Journal of Health Sciences, Nutrients (IF=6.706)

2022r. – Oxidative Medicine and Cellular Longevity (IF=7.310), CIMB (IF=2.976), Frontiers in Oncology (IF=5.738), BioMed Research International (IF=3.246), Nutrients (IF=6.706), Medicina (IF=2.948), Bioengineered (IF=6.832), Nutrients (IF=6.706)

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

7.1 Informacja o osiągnięciach dydaktycznych

od 2018r. – prowadzenie wykładów/ćwiczeń na Uniwersytecie Zdrowego Seniora działającym przy Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z tematyki „Badania laboratoryjne w profilaktyce chorób wieku podeszłego”

od 2018r. – prowadzenie wykładów, ćwiczeń, seminariów ze studentami kierunku Analityka Medyczna III roku z przedmiotów: „*Analityka ogólna i technika pobierania materiału*”, „*Analityka ogólna i technika pobierania materiału – praktyczna nauka zawodu*”; ze studentami kierunku Analityka Medyczna V roku: „*Diagnostyka laboratoryjna*” oraz prowadzenie wykładów i ćwiczeń na kierunku Dietetyka z przedmiotu „*Diagnostyka laboratoryjna*”. Ponadto, prowadziłam wykłady i ćwiczenia na kierunku Pielęgniarstwo i Położnictwo z przedmiotów „*Nowoczesne techniki diagnostyczne*”.

od 2018r. – prowadzenie w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku staży dla diagnostów laboratoryjnych i lekarzy w ramach specjalizacji „*Laboratoryjna diagnostyka medyczna*” i lekarzy w ramach specjalizacji „*Choroby zakaźne*”

od 2018r. – opiekun praktyk wakacyjnych dla studentów kierunku Analityka Medyczna w Pracowni Immunoserologii Zakładu Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

od 2022r. – opiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej UMB. W ramach działalności Koła Naukowego pod moim kierownictwem powstały 3 doniesienia zjazdowe prezentowane na studenckich konferencjach naukowych oraz 2 prace oryginalne i 1 praca pogładowa, których sumaryczny **Impact Factor** wynosi **13.893**, zaś punkty **MEiN** wynoszą: **520.000**. Prace zostały opublikowane w Journal of Inflammation Research.

Prace prezentowane przez studentów Koła Naukowego były nagradzane:

- Kosidło Jakub Wiktor, Gacuta Karolina Marta. *Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR and PLR ratios in COVID-19 patients*. 16th BIMC, Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Poland, 6th-7th of May 2022 – nagroda: Wyróżnienie.
- Kosidło Jakub Wiktor, Gacuta Karolina Marta, Koper-Lenkiewicz Olga M., Kamińska Joanna, Matowicka-Karna Joanna, Dymicka-Piekarska Violetta, Wolszczak-Biedrzycka Blanka, Dorf Justyna. *Ocena SHI, IL-6, CRP, CPR/IL-6 w przebiegu Covid-19*. VIII Ogólnopolska Konferencja Studentów Medycyny Laboratoryjnej i Młodych Diagnostów "Wschodząca Diagnostyka", Białystok, 14 maja 2022 – nagroda: II miejsce.
- Kosidło Jakub Wiktor, Wolszczak – Biedrzycka Blanka, Kamińska Joanna, Koper-Lenkiewicz Olga, Matowicka-Karna Joanna, Dymicka-Piekarska Violetta, Dorf Justyna. *The diagnostic value of inflammatory markers (IL-6, CRP/IL-6, CRP/L) for assessing the severity of COVID-19 symptoms based on the MEWS and predicting the risk of mortality*. 1st International Conference

for Young Scientists Biomarkers of Civilization Diseases, Białystok, 21 kwietnia 2023r. – nagroda: III miejsce.

2018-2022 – promotor 5 prac magisterskich realizowanych na kierunku Analityka Medyczna na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

2020r. – „Ocena stężenia 8-hydroksy-deoksyguanozyny jako markera oksydacyjnych uszkodzeń DNA u chorych na raka jelita grubego”, „Ocena parametrów wybranych mechanizmów obrony antyoksydacyjnej u chorych na raka żołądka”

2021r. – „Ocena wybranych produktów peroksydacji lipidów u chorych na raka jelita grubego i ich znaczenie diagnostyczne”

2022r. – „Ocena całkowitego statusu antyoksydacyjnego u pacjentów z rakiem żołądka”, „Ocena stężenia wybranych produktów uszkodzeń oksydacyjnych białek w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego”

2018-2022 – recenzent 13 prac magisterskich i 5 prac licencjackich na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej oraz Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

2019-2021 – promotor pomocniczy w dwóch przewodach doktorskich

12.07.2019r. – promotor pomocniczy rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Kuczyńskiej pt. „*Ocena ekspresji wybranych cząstek adhezyjnych z rodziny CEACAM w raku żołądka*”, uchwała Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 31.01.2019r.

Promotor w przewodzie doktorskim: dr hab. Anna Pryczynicz (Zakład Patomorfologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku).

03.02.2021r. – promotor pomocniczy rozprawy doktorskiej mgr Doroty Kamińskiej pt. „*Ocena nacieku zapalnego z limfocytów T cytotoksycznych (CTLs) w raku żołądka w korelacji z wybranymi parametrami kliniczno- histopatologicznymi*”, uchwała Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 25.02.2021r.

Promotor w przewodzie doktorskim: dr hab. Anna Pryczynicz (Zakład Patomorfologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku).

7.2 Informacja o osiągnięciach organizacyjnych

Organizacja konferencji naukowych:

2023r. – I Międzynarodowa Konferencja Młodych Naukowców Biomarkery Chorób Cywilizacyjnych, zorganizowana przez Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii UMB oraz Polskie Towarzystwo Higieniczne, oddział białostocki – członek Komitetu Organizacyjnego

2019r. – konferencja naukowo-szkoleniowa „*Jesienne spotkanie z Diagnostyką Laboratoryjną 2019*” zorganizowana przez Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej UMB – członek Komitetu Organizacyjnego

7.3 Informacja o osiągnięciach popularyzujących naukę lub sztukę

2021r. – prezentacja kierunku Analityka Medyczna podczas dni otwartych UMB w ramach Podlaskiego Festiwalu Nauki i Sztuki

od 2018r. – popularyzacja diagnostyki laboratoryjnej podczas dni otwartych UMB w ramach Podlaskiego Festiwalu Nauki i Sztuki dla uczniów szkół ponadpodstawowych woj. podlaskiego

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

8.1 Udział w kursach, szkoleniach zawodowych, konferencjach naukowo-szkoleniowych:

W celu podwyższenia swoich kompetencji naukowych i zawodowych brałam również udział w licznych kursach, warsztatach i szkoleniach:

2012r. – udział w cyklu akredytowanych szkoleń internetowych zorganizowanych przez firmę Abbott Diagnostics:

- New Challenges in the Diagnosis and Management of Hepatitis B and Hepatitis C
- From the Laboratory to the Patient: The State of the Art. in Diagnosis and Treatment Monitoring for HIV
- Focus on ISO15189: Analytical Quality in a Broad Quality System

05.02.2012r. – udział w Sympozjum Naukowo-Szkoleniowym pt. „Diagnostyka różnicowa płynów z jam ciała w świetle najnowszych badań” zorganizowanym przez Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz firmę MPW MED. Instruments Spółdzielnia Pracy

29.10.2012r. – udział w kursie „Zasady stopnia kodowania zaawansowania z wykorzystaniem klasyfikacji TNM” zorganizowanym przez Krajowy Rejestr Nowotworów – Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

29.11.2012r. – udział w Spotkaniu Naukowo-Szkoleniowym pt. „Nowe wyzwania w walce z drobnoustrojami” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Mikrobiologii Lekarskiej

2013r. – udział w cyklu akredytowanych szkoleń internetowych pt. „Total Quality Management for the Hospital Laboratory” zorganizowanych przez firmę Abbott Diagnostics:

- Quality 2012: Where are we now? (Rough or rugged?)
- Intended Use: What do our patients need?
- Verify or Validate? Assuring the quality of our methods?
- Experimental Results: Interpreting statistics and judging acceptability
- Do we have a plan? Designing a quality control plan for your methods
- Out or Not? The forgotten basics of quality control
- How do we put it all together? Building a quality system for the laboratory
- Focus on ISO 15189: Analytical quality in a broad quality system

27.03.2013r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Diagnostyka Immunofenotypowa” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

06-09.06.2013 r. – udział w XIX Zjeździe Polskiego Towarzystwa Patologów

10.06.2013r. – 12.06.2013r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Płyn mózgowo-rdzeniowy. Badanie i interpretacja wyników.” zorganizowanym przez Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

19.11.2013r. – 29.03.2014r. – udział w cyklu szkoleń „Zaszczep w sobie przedsiębiorczość” realizowanych w ramach projektu pn. „UMB na ścieżce innowacyjnego rozwoju” z programu pn. „Kreator innowacyjności – wsparcie innowacyjnej przedsiębiorczości akademickiej.”

14.11.2013r. – udział w III Spotkaniu Naukowo-Szkoleniowym pt. „Aspekty diagnostyczne i kliniczne w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Mikrobiologii Lekarskiej

03-04.03.2014r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Immunohematologia” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

31.03-04.04.2014r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Techniki biologii molekularnej” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

07.04.2014r. – udział w konferencji naukowej pt. „Wczesna diagnostyka i leczenie chorób neurozwyrodnieniowych”, zorganizowanej przez Zakład Diagnostyki Biochemicznej, Klinikę Neurologii, Zakład Diagnostyki Chorób Neurozwyrodnieniowych oraz Klinikę Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

27.05.2014r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Mutacje w endokrynologii” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

06-07.10.2014r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Analiza proteomiczna krwinki czerwonej – przyszłość transfuzjologii i hematologii?” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

04.11.2014r. – udział w IV Spotkaniu Naukowo-Szkoleniowym pt. „Aspekty diagnostyczne i epidemiologiczne w zakażeniach wirusem EBV (Ebola)” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Mikrobiologii Lekarskiej

27.10.2014r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Znaczenie infekcji w chorobach autoimmunologicznych. Przeciwciała w diagnostyce serologicznej wybranych zakażeń.” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

27.04.2015r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Podstawy molekularne i genetyczne oraz aspekty immunologiczne chorób nowotworowych” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia

Podyplomowego w Warszawie

20.10.2015r. – udział w V Spotkaniu Naukowo-Szkoleniowym pt. „Problemy oporności bakterii na antybiotyki w aspekcie klinicznym i diagnostycznym” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Mikrobiologii Lekarskiej

02-05.02.2015r. – udział w kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Badania laboratoryjne w stanach nagłych” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

16-18.02.2015r. – udział w kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Badania układu odpornościowego” zorganizowanym przez Zakład Immunologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

13-15.04.2015r. – udział w kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Zastosowanie technik immunochemicznych w oznaczeniach hormonów i markerów białkowych” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

08-10.06.2015r. – udział w kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Diagnostyka laboratoryjna wrodzonych i nabytych zaburzeń hemostazy” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Hematologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

08-11.09.2015r. – udział w kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Techniki biologii molekularnej” zorganizowanym przez Pracownię Immunogenetyki Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

06.11.2015r. – udział w seminarium pt. „Sukces amplifikacji i analizy ilościowej – podstawy oraz praktyczne wskazówki dotyczące planowania, przeprowadzania i interpretacji wyników PCR w czasie rzeczywistym” zorganizowanym przez firmę Promega

20-21.02.2016r. – ukończenie z wynikiem pozytywnym szkolenia pt. „Auditor wewnętrzny Systemu Zarządzania wg. normy PN-EN ISO/IEC 17025:2005” i uzyskanie tytułu AUDITORA WEWNĘTRZNEGO

13-15.09.2016r. – udział w kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Organizacja, wprowadzanie i utrzymywanie systemu jakości” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

28-29.11.2016r. – udział w seminariach i warsztatach naukowych z cyklu: „Obrazowanie bez cienia wątpliwości – mikroskopia stereoskopowa Leica” zorganizowanych przez firmę Kawaska oraz Uniwersytet w Białymstoku

07-10.02.2017r. – udział w kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Diagnostyka laboratoryjna niedokrwistości i hematologicznych zespołów rozrostowych” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Hematologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

11-13.05.2017r. – udział w XI Międzynarodowej Konferencji „Jak unikać zdarzeń niepożądanych w chirurgii małoinwazyjnej?”

22.05-09.06.2017r. – udział w kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Laboratoryjna diagnostyka narządowa w świetle rozwoju wiedzy medycznej i technik badawczych” zorganizowanym przez Zakład Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

05.07.2017r. – udział w szkoleniu pt. „Innowacyjne Technologie do analizy komórek” zorganizowanym przez firmę Merck

24.10.2017r. – ukończenie szkolenia i praktyki dla osoby uczestniczącej w procedurach w doświadczeniu na zwierzętach nr CMD/025/2017

04-08.12.2017r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Analiza mRNA i mikroRNA – metody wielkoskalowe” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

04.01.2018r. – udział w szkoleniu aplikacyjnym z obsługi aparatu LightCycler 96 zorganizowanym przez firmę Roche Diagnostics Polska Sp. z o. o.

10-12.05.2018r. – udział w XI Międzynarodowej Konferencji „Jak unikać zdarzeń niepożądanych w chirurgii endokrynologicznej?”

22.05.2018r. – udział w seminarium pt. „Biologia molekularna” zorganizowanym przez firmę Merck

12.13.10.2018r. – udział w konferencji pt. „Patologia molekularna w onkologii”

27.11.2018r. – udział w prezentacji pt. „miRNA – diagnostyka kliniczna i metodyka badawcza oraz Microblot Array – opis testów, ich odczyt i technika wykonania” zorganizowanej przez firmę Immuniq

03.12.2018r. – udział w szkoleniu ciągłym dla diagnostów laboratoryjnych pt. „Diagnostyka przeciwciał ANA w teorii i praktyce” zorganizowanym przez Kolegium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego z oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach oraz akademię Euroimmun

08-11.05.2019r. – udział w XI Międzynarodowej Konferencji „Jak unikać zdarzeń niepożądanych w chirurgii ogólnej?”

10.10.2019r. – udział w konferencji naukowej „Jesienne spotkanie z Diagnostyką Laboratoryjną 2019” zorganizowanej przez Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

22.11-15.12.2019r. – ukończenie 64-godzinnego kursu certyfikującego Szkoły Tutorów Akademickich Collegium Wratislaviense w ramach Eksperckiego szkolenia z tutoring

10-11.02.2020r. – ukończenie 16-godzinnego szkolenia pt. „Techniki prezentacji i wystąpień publicznych a innowacyjna dydaktyka” realizowanego w ramach projektu „Program Zintegrowanego Rozwoju Jakości Kształcenia na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku przeprowadzonego przez Collegium Wratislaviense

21.10.2020r. – udział w szkoleniu pt. „Tworzenie artykułów (prac) naukowych” realizowanego w ramach projektu „Program Zintegrowanego Rozwoju Jakości Kształcenia na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku

22.10.2020r. – udział w w posiedzeniu szkoleniowo-naukowym pt. „Diagnostyka molekularna i antygenowa SARS-CoV2. Znaczenie testów antygenowych w wykrywaniu aktywnych zakażeń.” zorganizowanym przez oddział kielecki PTDL

12.12.2020r. – udział w kursie doskonalącym pt. „Podstawy molekularne i genetyczne oraz aspekty immunologiczne chorób nowotworowych” zorganizowanym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

22-23.03.2021r. – udział w kursie z błędów przedanalitycznych pt. „Jaka próbka – taki wynik” zorganizowanym przez firmę Becton Dickinson oraz białostocki oddział Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej

21.06.2021r. – udział w w konferencji naukowo szkoleniowej pt. „Nowe wyzwania w dobie szczepień przeciw COVID 19” zorganizowanej przez EUROIMMUN Polska Sp. z o.o. oraz Klinikę Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

23.05.2022r. – udział w konferencji pt. „Nowoczesne metody diagnostyczne jako odpowiedź na wyzwania dzisiejszych laboratoriów” zorganizowanej przez firmę BioMerieux

28.09.2022r. – udział w webinarze pt. „POCT - nieformalny „związek” szpitala z medycznym laboratorium” z cyklu Akademia SARSTEDT

17.11.2022r. – udział w szkoleniu online Akademii Roche Diagnostics pt. "Czy RSV jest groźne?" organizowanym przez Roche Diagnostics Polska oraz białostocki oddział Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej

30.03.2023r. – udział w szkoleniu online pt. "Kompleksowa diagnostyka raka jelita grubego – okiem onkologa, patomorfologa i genetyka" organizowanym przez Roche Diagnostics Polska oraz Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej - oddział Białostocki

8.2 Nagrody

otrzymałam 3 indywidualne nagrody naukowe Jego Magnificencji (JM) Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku:

- I stopnia – za osiągnięcia naukowe w roku 2021

- II stopnia – za osiągnięcia naukowe w roku 2020
- III stopnia – za osiągnięcia naukowe w roku 2019

8.3 Pozostała aktywność

od 2019r. – kierownik 3 zakończonych i 2 trwających specjalizacji z laboratoryjnej diagnostyki medycznej

8.4 Inne ważne

2021r. – obecnie, żona, mama 6-miesięcznej Laury

Justyna Dorf.....

Wykaz skrótów

- 4-HNE (ang. 4-hydroxynonenal) – 4-hydroksynonenal
- 8-isoP (ang. 8-isoprostanes) – 8-izoprostany
- 8-OHdG (ang. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine) – 8-hydroksy-2-deoksyganozyna
- adc (ang. adenocarcinoma) – gruczolakorak
- adc muc (ang. mucinous adenocarcinoma) – gruczolakorak śluzowy
- ADH (ang. alcohol dehydrogenase) – dehydrogenaza alkoholowa
- AGE (ang. advanced glycation end products) – zaawansowane produkty końcowej glikacji białek
- AhR (ang. the Aryl hydrocarbon Receptor) – receptor węglowodorów aromatycznych
- ALDH (ang. aldehyde dehydrogenase) – dehydrogenaza aldehydowa
- ALP (ang. alkaline phosphatase) – fosfataza alkaliczna
- ALT (ang. alanine transaminase) – aminotransferaza alaninowa
- AOPP (ang. advanced oxidation protein products) – końcowe produkty utleniania białek
- APDC (ang. area of poorly differentiated clusters) – obszary słabo zróżnicowanych klastrów
- AST (ang. aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa
- AUC (ang. area under curve) – pole pod krzywą
- BMI (ang. body mass index) – wskaźnik masy ciała
- CAT (ang. catalase) – katalaza
- CEA (ang. carcinoembryonic antigen) – antygen karcynoembrionalny
- CEACAM (ang. carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules) – cząsteczki adhezyjne z rodziny antygenu karcynoembrionalnego
- cer (ang. ceramide) – ceramid
- CIN (ang. chromosomal instability) – niestabilność chromosomalna
- CRP (ang. reactive protein C) – białko C-reaktywne
- DOG-1 (ang. discovered on GIST 1) – anoktamina 1
- EGF (ang. endothelial growth factor) – nabłonkowy czynnik wzrostu
- EpCAM (ang. epithelial cell adhesion molecule) – antygen adhezyjny komórek nabłonkowych

FRAP (ang. ferric reducing antioxidant power) – zdolność redukcji jonów żelaza

GGT (ang. gamma-glutamyl transferase) – gamma-glutamylotransferaza

GIST (ang. gastrointestinal stromal tumours) – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

GPx (ang. glutathione peroxidase) – peroksydaza glutationowa

GR (ang. glutathione reductase) – reduktaza glutationowa

GSH (ang. reduced glutathione) – glutation zredukowany

GSSG (ang. oxidized glutathione) – glutation utleniony

HER-2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) – receptor ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu 2

HIF-1 α (ang. hypoxia-inducible factor 1 α) - czynnik indukowany hipoksją 1 α

IARC (ang. International Agency for Research on Cancer) – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem

IMA (ang. Ischemia Modified Albumin) – albumina modyfikowana niedokrwieniem

IDH-1 (ang. isocitrate dehydrogenase 1) – izoenzym 1 dehydrogenazy izocytrynianowej

IGF-1R (ang. insulin-like growth factor 1 receptor) – receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1

IL-1 α (ang. interleukin 1 α) – interleukina-1 α

IL-1 β (ang. interleukin 1 β) – interleukina-1 β

IL-6 (ang. interleukin 6) – interleukina-6

IL-10 (ang. interleukin 10) – interleukina-10

iNOS (ang. inducible nitric oxide synthase) – indukowalna syntaza tlenku azotu

IMA (ang. ischemia modified albumin) – albumina modyfikowana niedokrwieniem

JAK-STAT (ang. the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription)

LCR (ang. lymphocytes to CRP ratio) – wskaźnik limfocytów do CRP

LMR (ang. lymphocytes to monocytes ratio) – wskaźnik limfocytów do monocytów

LOOH (ang. lipid hydroperoxides) – wodoronadtlenki lipidów

MAG (ang. myelin-associated glycoprotein) – glikoproteina związana z mieliną

MANEC – (ang. mixed adenoneuroendocrine carcinoma) – mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny

MAPK (ang. mitogen activated protein kinases) kinazy aktywowane mitogenami

MDA (ang. malondialdehyde) – dialdehyd malonowy

- MEWS (ang. Modified Early Warning Score) – zmodyfikowana skala wczesnego ostrzegania
- MMP-9 (ang. metalloproteinase 9) – metaloproteinaza 9
- MPO (ang. myeloperoxidase) – mieloperozydaza
- MRI (ang. magnetic resonance imaging) – rezonans magnetyczny
- MSI (ang. microsatellite instability) – niestabilność mikrosatelitarna
- MUC (ang. mucin) – mucyna
- NF-κB (ang. nuclear factor kappa B) - czynnik jądrowy kappa B
- NLPR (ang. neutrophils to lymphocytes and platelets ratio) – wskaźnik neutrofili do limfocytów i płytek krwi
- NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
- NLR (ang. neutrophils to lymphocytes ratio) – wskaźnik neutrofili do limfocytów
- NRS (ang. nutrition risk screening) – ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia
- NO (ang. nitric oxide) – tlenek azotu
- NOS (ang. nitric oxide synthase) – syntaza tlenku azotu
- NOX (ang. NADPH oxidase) – oksydaza NADPH
- OMgp (ang. oligodendrocyte glycoprotein) – mielinowa glikoproteina oligodentocytów
- OSI (ang. oxidative stress index) – wskaźnik stresu oksydacyjnego
- ONOO⁻ (ang. peroxyne) – nadtlenoazotyn
- PanIN (ang. pancreatic intraepithelial neoplasia) – śródnabłonkowa neoplazja trzustki
- PBC (ang. primary biliary cholangitis) – pierwotna marskość żółciowa
- PC (ang. protein carbonyls) – grupy karbonylowe białka
- PCNA (ang. proliferating cell nuclear antigen) – antygen jądrowy proliferujących komórek
- PDAC (ang. pancreatic ductal adenocarcinoma) – gruczolakorak przewodowy trzustki
- PDC (ang. poorly differentiated clusters) – słabo zróżnicowane klastry
- PLR (ang. platelets to lymphocytes ratio) – wskaźnik płytek krwi do limfocytów
- PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy
- PPV (ang. positive predictive value) – wartość predykcyjna dodatnia

- Qalb (ang. albumin quotient) – współczynnik albuminowy
- RAGE (ang. receptor for advanced glycation end products) – receptor końcowych produktów zaawansowanej glikacji
- RFA (ang. reactive nitrogen species) – reaktywne formy azotu
- RFT (ang. reactive oxygen species) – reaktywne formy tlenu
- RJG (ang. colorectal cancer) – rak jelita grubego
- ROC (ang. receiver operating characteristic) – analiza krzywej charakterystyki operacyjnej odbiornika
- RŻ – rak żołądka
- SAH (ang. subarachnoid haemorrhage) – krwotok podpajęczynówkowy
- SII (ang. systemic immune-inflammation index) – wskaźnik ogólnoustrojowej reakcji immunologiczno-zapalnej
- S1P (ang. sphingosine-1-phosphate) – sfingozyno-1-fosforan
- SPA (ang. sphinganine) – sfinganina
- Sph (ang. sphingosine) – sfingozyna
- SN (ang. nitrosative stress) – stress nitrozacyjny
- SO (ang. oxidative stress) – stres oksydacyjny
- SOD (ang. superoxide dismutase) - dysmutaza ponadtlenkowa
- TAC (ang. total antioxidant status) – całkowita zdolność antyoksydacyjna
- TAF (ang. tumour associated fibroblasts) – fibroblasty związane z nowotworem
- TAM (ang. tumour associated macrophages) – makrofagi związane z nowotworem
- TAN (ang. tumour associated neutrophils) – neutrofile związane z nowotworem
- TAP (ang. tumour associated platelets) – płytki związane z nowotworem
- TNF- α (ang. tumor necrosis factor alpha) – czynnik martwicy guza alfa
- TNS (ang. tensins) - tenzyny
- TOS (ang. total oxidant status) – całkowita zdolność utleniająca
- UA (ang. uric acid) – kwas moczowy
- UIA (ang. Unruptured Intracranial Aneurysm) – niepęknięty tętniak mózgu
- VEGF (ang. vascular endothelial growth factor) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego
- WBC (ang. white blood cell count) – liczba białych krwinek
- WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia
- XO (ang. xanthine oxidase) – oksydaza ksantynowa