

**Uzasadnienie wystąpienia z wnioskiem o przyznanie nagrody ministra właściwego do spraw zdrowia zespołowej za znaczące osiągnięcia w zakresie działalności naukowej prof. dr hab. Barbarze Mroczko, dr hab. Marcie Łukaszewicz-Zajęc, dr n. med. Agnieszce Kulczyńskiej-Przybik, prof. dr hab. Piotrowi Lewczukowi, dr hab. Wojciechowi Jelskiemu, dr n. med. Monice Gudowskiej-Sawczuk, dr n. med. Monice Zajkowskiej**

Tematem cyklu prac naukowych w/w zespołu, zgłoszonych do nagrody jest „Rola białek specyficznych w patogenezie i diagnozowaniu wybranych chorób cywilizacyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem chorób nowotworowych oraz chorób neurozwyrodnieniowych”. Etiologia chorób nowotworowych, jak również chorób zwyrodnieniowych OUN w dalszym ciągu nie jest w pełni wyjaśniona. Przyпуска się, że za zróżnicowanie charakteru przebiegu tych chorób odpowiadają zmiany w układzie immunologicznym, w tym między innymi z obszaru proteomiki. Bezpośrednim skutkiem zaburzeń neuropatologicznych jest zmiana struktury przestrzennej specyficznych białek, które w wyniku transformacji przybierają postać nierozpuszczalnych, toksycznych struktur i odkładają się w przestrzeniach międzykomórkowych w postaci złogów. Za zmiany neuropatologiczne w przebiegu choroby Alzheimera opowiadają agregaty patologicznych form amyloidu beta tworzące blaszki amyloidowe oraz depozyty hiperfosforylowanego białka tau prowadzące do powstania splątków neurofibrylarnych. W konsekwencji odkładania się patologicznych form białek w komórkach nerwowych dochodzi do śmierci neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym oraz utraty neuroprzekazników. W chorobach neurodegeneracyjnych nadal poszukuje się białek specyficznych w płynie mózgowo-rdzeniowym, które pozwoliłyby na odpowiednio wczesne zdiagnozowanie choroby, ocenę jej progresji oraz umożliwiłyby włączenie leczenia modyfikującego jej przebieg. Dane literaturowe wskazują na dużą rolę czynników zapalnych w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych i nowotworowych. Białkami uczestniczącymi w procesie zapalnym są białka specyficzne, które działają chemotaktycznie oraz aktywująco na różne populacje leukocytów poprzez specyficzne dla nich receptory. Wykazano, że mogą one odgrywać znaczącą rolę w wielu procesach zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych, tj. rozwoju nowotworów czy chorób neurozwyrodnieniowych. Trudny do zauważenia początek tych chorób sprawia, iż duże znaczenie przywiązuje się do markerów białkowych, które umożliwiłyby rozpoznawanie ww. chorób w możliwie najwcześniejszych stadiach.

Celem przeprowadzonych badań w ramach cyklu publikacji naukowych zgłoszonych do nagrody była ocena przydatności oznaczania stężeń wybranych białek specyficznych w diagnostyce chorób cywilizacyjnych, tj. chorób neurozwyrodnieniowych oraz chorób nowotworowych. W związku z powyższym oznaczono stężenia ww. białek we krwi chorych na wybrane choroby cywilizacyjne i osób zdrowych. Ponadto określono znaczenie wybranych białek specyficznych w diagnostyce chorych na ww. choroby.

W wyniku przeprowadzonych badań wykazano różnice istotne statystyczne pomiędzy

stężeniami analizowanych białek specyficznych w grupie pacjentów z wybranymi chorobami cywilizacyjnymi a grupą kontrolną osób zdrowych. Stężenia ww. białek korelowały ze stanem klinicznym pacjenta. Ponadto kryteria diagnostyczne, tj. m. in. czułość diagnostyczna czy pole powierzchni pod krzywą ROC niektórych badanych parametrów okazały się być wyższe w porównaniu do uznanych biomarkerów wybranych chorób cywilizacyjnych. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują znaczenie analizowanych białek specyficznych w rozwoju ww. chorób cywilizacyjnych. Przypuszcza się, iż wprowadzenie oznaczeń stężeń analizowanych białek do diagnostyki pacjentów z wybranymi chorobami cywilizacyjnymi może poprawić rozpoznawanie i różnicowanie tych chorób, a tym samym umożliwić odpowiednio wczesne włączenie leczenia.

Choroby nowotworowe stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów na świecie. W związku z tym poszukuje się nowych wskaźników, które umożliwiłyby wcześniejsze wykrycie choroby. Sugeruje się potencjalne znaczenie chemokin w rozwoju nowotworów. Chemokiny to niskocząsteczkowe białka o właściwościach chemotaktycznych, które aktywują różne populacje leukocytów poprzez specyficzne dla nich receptory. Stwierdzono, że chemokiny z rodziny CXC, w których pomiędzy dwoma pierwszymi resztami cysteiny (C) występuje dowolny aminokwas (X), odgrywają znaczącą rolę w komunikacji między komórkami raka a mikrośrodowiskiem guza, stymulując proliferację, inwazję, angiogenezę oraz przerzutowanie komórek nowotworowych. Badania wykazały znamienne statystycznie różnice pomiędzy stężeniami chemokiny CXCL8 oraz specyficznych receptorów – CXCR2 and CXCR4 w surowicy chorych na raka jelita grubego lub/i raka trzustki w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych, podobnie jak stężenia markera stanu zapalnego – CRP. Ponadto u chorych na raka trzustki stężenia CXCR4 istotnie korelowały ze stężeniami CXCR2 i CRP, podczas gdy CRP – ze stężeniami CXR2 i CEA. Stężenia CXCL-8 były znamienne wyższe u chorych na raka jelita grubego w bardziej zaawansowanym stadium oraz z obecnością przerzutów odległych (M1) niż u pacjentów we wczesnym stadium choroby wg klasyfikacji TNM oraz u osób z podgrupy M0. W grupie chorych na raka trzustki czułość diagnostyczna oznaczeń stężeń CXCR4 oraz wartość predykcyjna wyniku ujemnego była zbliżona do CEA oraz wyższa niż CXCR2 i CRP. Pole powierzchni pod krzywą ROC (AUC - area under the ROC curve) dla stężeń CXCR4 była najwyższa spośród wszystkich analizowanych białek (CXCR2, CEA, CRP). Natomiast u pacjentów z rakiem jelita grubego czułość diagnostyczna oznaczeń stężeń CXCL8, wartość predykcyjna wyniku ujemnego oraz AUC były wyższe niż dla stężeń CEA. Stężenie CXCR2 okazało się istotnym czynnikiem prognostycznym przeżycia chorych na raka trzustki. Ponadto wykazano, że CXCL8 ma znaczenie w progresji raka jelita grubego oraz raka żołądka, zaś receptor CXCR3 i jego ligandy (CXCL9-11) w rozwoju raka nerki.

Pomimo znacznego postępu w dziedzinie diagnostyki chorób neurodegeneracyjnych brak jest konkretnych biomarkerów odzwierciedlających mechanizmy molekularne i biochemiczne wywołujące objawy choroby Alzheimera (AD). Stąd też istotnym jest znalezienie markerów biochemicznych niezbędnych do wcześniejszego diagnozowania i prognozowania choroby oraz czynników biologicznych, które mogłyby posłużyć do

opracowania nowych strategii terapeutycznych. Chociaż sprawcza rola akumulacji złogów amyloidu  $\beta$  1-42 ( $A\beta_{42}$ ) w patogenezie AD jest przedmiotem dyskusji od wielu lat, przypuszcza się, że toksyczne rozpuszczalne oligomery białka Tau (TauO) mogą być także czynnikiem chorobotwórczym działającym w początkowych stadiach choroby. Sugeruje się, że dodanie pomiarów TauO do panelu biomarkerów CSF może przyspieszyć wczesne wykrywanie i diagnozowanie AD.

Jednym z obiecujących wskaźników w rozpoznawaniu zmian neurodegeneracyjnych jest ocena stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (NfL), które tworzą element strukturalny komórek nerwowych. W przypadku ich uszkodzenia NfL przedostają się do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) otaczającego mózg i rdzeń kręgowy, a następnie do krwi. Dlatego też sugeruje się, iż NfL może być potencjalnym biomarkerem chorób neurodegeneracyjnych, w tym również choroby Alzheimerera. Ocena NfL we krwi w przyszłości umożliwiłaby wcześniejsze rozpoczęcie leczenia zapobiegającego postępowi choroby. Dotychczasowy brak skutecznego leczenia AD jest po części spowodowany zbyt późnym rozpoczęciem terapii. Ponadto, sugeruje się przydatność tego biomarkera w monitorowaniu postępu choroby oraz możliwość wykorzystania go jako narzędzia do badań klinicznych nad nowymi sposobami leczenia AD.

Kolejnym białkiem o potencjalnym znaczeniu diagnostycznym oraz prognostycznym wydaje się być fraktalkina (CX3CL1). Dane literaturowe wskazują, że fraktalkina jest istotnym czynnikiem sprawczym rozwoju demencji, szczególnie we wczesnych stadiach rozwoju choroby. W ramach przeprowadzonych badań oceniono przydatność oznaczania stężeń CX3CL1 w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi chorych we wczesnej diagnostyce zaburzeń poznawczych. Ponadto dokonano również porównania użyteczności diagnostycznej CX3CL1 z innymi biomarkerami związanymi z zapaleniem układu nerwowego. Zaobserwowano istotnie wyższe stężenie CX3CL1 w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz we krwi u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) oraz AD w porównaniu z osobami starszymi bez zaburzeń poznawczych. Ponadto wykazano, iż podwyższone stężenie CX3CL1 i białka YKL-40 (chitinase-3-like protein 1) u osób bez demencji wiąże się z większym ryzykiem rozwoju MCI. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż u pacjentów z MCI CX3CL1 charakteryzował się większą mocą diagnostyczną niż klasyczne markery AD. Uzyskane wyniki wskazują na kluczową rolę CX3CL1 w patologii upośledzenia funkcji poznawczych oraz potencjalną użyteczność tego białka we wczesnej diagnostyce MCI i AD.

Neurogranina (Ng) i białko VILIP-1 (visinin-like protein 1) są obiecującymi kandydatami na biomarkery choroby Alzheimerera (AD) odzwierciedlającymi procesy patologiczne związane ze zwyrodnieniem synaptycznym i neuronalnym. Wskazuje się na użyteczność diagnostyczną oznaczania tych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów w różnych stadiach choroby Alzheimerera. Wykazano znamienne wyższe stężenie Ng w grupie pacjentów z AD w porównaniu do grupy kontrolnej. Najwyższe poziomy Ng stwierdzono w płynie mózgowo-

rdzeniowym osób z patologicznym statusem amyloidu beta ( $A\beta$  +), co wskazuje na związek pomiędzy Neurograniną a obecnością patologicznych zmian spowodowanych akumulacją amyloidu beta. Co więcej, stężenia obu białek wzrastają w bardziej zaawansowanych stadiach choroby Alzheimera, przy czym Ng wydaje się być wcześniejszym biomarkerem zaburzeń poznawczych. Wyniki badań potwierdzają, iż Ng i VILIP-1 mogą być przydatnymi wskaźnikami w diagnostyce różnicowej i monitorowaniu zaburzeń funkcji poznawczych.

Dotychczasowe badania wykazały, że oznaczanie wolnych łańcuchów lekkich (FLCs)  $\kappa$  i  $\lambda$  w surowicy stanowi użyteczny marker w rutynowej diagnostyce niektórych chorób cywilizacyjnych, w tym chorób neurologicznych i nowotworowych. Dlatego też w ramach realizowanego projektu naukowego finansowanego przez partnera komercyjnego z branży medycznej została oceniona przydatność diagnostyczna oznaczeń wolnych łańcuchów lekkich  $\kappa$  i  $\lambda$  w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z zapalnymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego w tym, m.in.: stwardnieniem rozsianym (SM). Dostępne badania diagnostyczne nie są wystarczająco czułe i swoiste, stąd też nieustannie poszukuje się nowych badań biochemicznych, które mogłyby usprawnić diagnostykę tej choroby. Wyniki badań wykazały znamienne wyższe stężenia  $\kappa$ FLC i  $\lambda$ FLC w płynie mózgowo-rdzeniowym,  $\kappa$ FLCs w surowicy oraz współczynników  $\kappa$ FLC,  $\lambda$ FLC oraz  $\kappa$ IgG u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto zaobserwowano znamienne różnicę stężeń wolnych łańcuchów lekkich (FLCs)  $\kappa$  i  $\lambda$  w zależności od typu ogniskowania izoelektrycznego. Większą mocą diagnostyczną cechował się współczynnik  $\kappa$ IgG, natomiast czułością diagnostyczną współczynniki  $\kappa$ FLC oraz  $\kappa$ IgG w wykrywaniu SM. Wykazano istotną wartość diagnostyczną oznaczania  $\kappa$ FLCs i  $\lambda$ FLCs w surowicy oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Zespół pod kierownictwem prof. dr hab. Barbary Mroczko od wielu lat realizuje badania z w/w obszaru, w tym m.in. we współpracy z wiodącymi ośrodkami naukowymi w kraju i na świecie. Brał też udział w realizacji zadań Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego oraz międzynarodowego projektu badawczego – Neurodegenerative Disease Research – JPND pt.: „Biomarkers for Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease (BIOMARKAPD)”. Rezultatem prac w ramach ww. projektu było m.in. opracowanie międzynarodowych zaleceń dotyczących oznaczania biomarkerów AD w płynie mózgowo-rdzeniowym przydatnych w diagnozowaniu łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) oraz choroby Alzheimera. Współpraca w międzynarodowym gremium ekspertów zaowocowała współautorstwem w artykułach opublikowanych w prestiżowych czasopismach, tj. JAMA (IF 37.684), JAMA Psychiatrii (IF 15.307), Nature Reviews Neurology (IF 18.418) oraz Alzheimer's & Dementia (9,478).

Kierownik zespołu zgłoszonego do nagrody – Prof. dr hab. n. med. Barbara Mroczko jest członkiem Komitetu Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk (PAN) oraz Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN. Uznanie jej wysokiej pozycji naukowej było zaproszenie do Komitetu Redakcyjnego

czasopisma „International Journal of Molecular Sciences” oraz „Advances in Medical Sciences”. Pani Profesor koordynowała pracę zespołu KNOW w obszarze chorób neurodegeneracyjnych. Obecnie dorobek prof. B. Mroczo obejmuje 220 prac naukowych o łącznej punktacji IF – 463.186 i punktacji MNiSW – 6821.00 oraz h-index – 31 (wg. bazy Scopus). Głównym tematem badań naukowych dr hab. n. med. Marty Łukaszewicz-Zajęc jest poszukiwanie nowych biomarkerów biochemicznych, użytecznych w diagnostyce chorych na nowotwory. Znaczna część dorobku naukowego pani docent dotyczy oceny przydatności wybranych białek specyficznych, tj. hematopoetycznych czynników wzrostu (HGFs), metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej oraz ich tkankowych inhibitorów, chemokin i ich specyficznych receptorów, a także wybranych białek ostrej fazy, czyli białka C-reaktywnego (CRP) i interleukiny-6 (IL-6) jako kandydatów na markery nowotworów przewodu pokarmowego. Dodatkowe zagadnienie badawcze obejmuje znaczenie wybranych białek specyficznych jako biomarkerów chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dr hab. Marta Łukaszewicz-Zajęc była członkiem zespołu badawczego, który realizował międzynarodowy program badawczy (Neurodegenerative Disease Research – JPND) pt.: „Biomarkers for Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease (BIOMARKAPD)” oraz członkiem Zespołu Badawczego, który realizował temat badawczy pt: „Choroby Neurodegeneracyjne” w ramach działalności Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego (KNOW) Centrum Badań Innowacyjnych. Pani docent odbyła staż zagraniczny w Royal Bromptom Hospital w Londynie (Wielka Brytania) w zakresie biochemicznej i hematologicznej diagnostyki medycznej. Jest współautorem 48 prac naukowych, jej dotychczasowy dorobek naukowy wynosi IF – 89.567 oraz pkt. MNiSW – 2022.00, h-indeks – 15 (wg. bazy Scopus). Głównym celem badań naukowych dr. n. med. Agnieszki Kulczyńskiej-Przybik jest lepsze poznanie oraz zrozumienie mechanizmów biologicznych, leżących u podłoża procesów degeneracyjnych w układzie nerwowym i znalezienie nowych białek (czynników) odpowiedzialnych za zmiany patologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, które będą przydatne w ulepszeniu wczesnej diagnostyki i prognozowaniu chorób neurodegeneracyjnych (ND) w przyszłości, a być może także umożliwią one wczesne włączenie leczenia opóźniającego ich rozwój lub łagodzącego objawy. Doskonałą sposobnością zdobywania nowego doświadczenia oraz wiedzy był zagraniczny staż w jednym z laboratoriów referencyjnych ds. biomarkerów choroby Alzheimera w Niemczech. Wynikiem międzynarodowej współpracy naukowej są publikacje w najważniejszych czasopismach międzynarodowych, np. Alzheimer’s & Dementia (IF: 9.478 ) lub Journal of Alzheimer's Disease (IF: 4.151). Pani Doktor jest współautorem 26 prac naukowych, jej dotychczasowy dorobek naukowy wynosi IF – 90.489 oraz pkt. MNiSW – 1362.00, h-indeks – 10 (wg. bazy Scopus). Prof. dr hab. n. med. Piotr Lewczuk jest wysoko cenionym specjalistą w zakresie chorób neurodegeneracyjnych, szczególnie choroby Alzheimera, na szczeblu międzynarodowym. Należy do gremium Rady doradczej przy Niemieckim Towarzystwie Neurochemii Klinicznej, jest współzałożycielem Międzynarodowego Towarzystwa Neurochemii Klinicznej i Badania Płynu Mózgowo-Rdzeniowego. Dotychczasowy dorobek naukowy Pana Profesora: h-indeks – 50, zaś wskaźnik cytowań to 10705 wg. bazy Scopus. Tematyka badawcza dr hab. n. med. Wojciecha Jelskiego

dotyczy oceny przydatności diagnostycznej wybranych markerów m. in. chorób nowotworowych i zapalnych. Dr hab. Wojciech Jelski jest współautorem 86 prac, jego dotychczasowy dorobek naukowy wynosi IF – 109.554 oraz pkt. MNiSW – 1731.500, h-indeks – 17 (wg. bazy Scopus). Głównym kierunkiem badań naukowych dr n. med. Moniki Gudowskiej-Sawczuk jest poszukiwanie nowych biomarkerów użytecznych w diagnostyce chorób ośrodkowego układu nerwowego. Pani doktor uzyskała stypendium Ministra Zdrowia dla doktorantów za wybitne osiągnięcia, a także stypendium wyjazdowe na „The International Liver Congress - EASL” w Wiedniu (Austria). Dr Gudowska-Sawczuk jest współautorem 34 prac, jej dotychczasowy dorobek naukowy wynosi IF – 40.501 oraz pkt. MNiSW – 962.00, h-indeks – 5 (wg. bazy Scopus). Główny kierunek badań naukowych dr n. med. Moniki Zajkowskiej dotyczy użyteczności nowych biomarkerów biochemicznych w diagnostyce chorych na nowotwory. Dorobek naukowy obejmuje ocenę przydatności wybranych białek specyficznych, tj. chemokin, hematopoetycznych czynników wzrostu, czynników z rodziny śródbłonkowo-naczyniowych czynników wzrostu i ich specyficznych receptorów, a także metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i ich tkankowych inhibitorów jako kandydatów na markery nowotworowe. Doktor Zajkowska była współwykonawcą projektu badawczego finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. Otrzymała także staż naukowy w zakresie diagnostyki płynu mózgowo-rdzeniowego w Lab for Clinical Neurochemistry and Neurochemical Dementia Diagnostics, Universitatklunikum, Erlangen, Niemcy. Pani Doktor jest współautorem 38 prac, jej dotychczasowy dorobek naukowy wynosi IF – 59.580 oraz pkt. MNiSW – 1240.00, h-indeks – 7 (wg. bazy Scopus).

Przypuszcza się, iż wprowadzenie oznaczeń stężeń analizowanych białek do diagnostyki pacjentów z wybranymi chorobami cywilizacyjnymi może ułatwić rozpoznawanie i różnicowanie tych chorób, a tym samym umożliwić odpowiednio wczesne włączenie leczenia. Są to pionierskie prace, dotyczące roli wybranych białek specyficznych w patogenezie i diagnozowaniu ww. chorób cywilizacyjnych. O nowatorskim i unikatowym charakterze podjętej tematyki badań świadczy:

- 1) fakt opublikowania prac w prestiżowych czasopismach międzynarodowych, co w okresie zaledwie dwóch lat (2019 i 2020 rok) pozwoliło na uzyskanie sumarycznego IF=87.48;
- 2) ich realizacja w międzynarodowych konsorcjach naukowych;
- 3) uzyskanie finansowania w postaci grantu z funduszy zagranicznego partnera komercyjnego.

Łącznie w latach 2019-2020 członkowie zespołu opublikowali:

prof. dr hab. Barbara Mroczo – 38 prac, IF- 119,499, MNiSW – 3775

dr hab. Marta Łukaszewicz-Zajac – 14 prac, IF- 39.117, MNiSW – 1380

dr n. med. Agnieszka Kulczyńska-Przybik – 7 prac, IF- 26.911, MNiSW - 870

prof. dr hab. Piotr Lewczuk – 13 prac, IF – 79.352, MNiSW – 1590

dr hab. Wojciech Jelski – 6 prac, IF- 15.504, MNiSW – 560

dr n. med. Monika Gudowska-Sawczuk – 7 prac, IF- 21.400, MNiSW – 630

dr n. med. Monika Zajkowska – 9 prac, IF- 24.326, MNiSW – 700.

Biorąc pod uwagę powyższe, w tym zwłaszcza wysoką wartość naukową cyklu prac przedłożonych do oceny należy podkreślić, iż stanowią one znaczące osiągnięcie.

Przewodniczący Senatu  
Rektor

prof. dr hab. Adam Krętowski