

AUTOREFERAT

dr n. med. Karolina Orywał

Zakład Diagnostyki Biochemicznej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Maciej Szmitkowski

Białystok 2018

1. **Imię i nazwisko:** dr n. med. Karolina Orywał
2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuły rozprawy doktorskiej.**
 - 2006 r. **Dyplom magistra analityki medycznej**, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Akademii Medycznej w Białymstoku. Tytuł pracy magisterskiej: „Stężenie trombopoetyny i płytki retikularne u chorych z rakiem jelita grubego”.
 - 2011 r. **Dyplom doktora nauk medycznych**, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Temat rozprawy doktorskiej: „Aktywność i znaczenie diagnostyczne dehydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej w nowotworach narządu rodneho”.
 - 2013 r. **Dyplom specjalisty** w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki medycznej.
3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.**

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

- 01.10.2007 r. - 30.09.2014 r. Asystent w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- 01.10.2014 r. - obecnie Adiunkt w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

- 01.10.2007 r. - 31.07.2013 r. młodszy asystent w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
- 01.08.2013 r. - obecnie starszy asystent w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

4. **Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

a) tytuł osiągnięcia naukowego:

Zgodnie z treścią ww. ustawy osiągnięciem naukowym jest cykl powiązanych tematycznie prac, objętych wspólnym tytułem:

„Aktywność i znaczenie diagnostyczne dehydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej w nowotworach układu moczowego”.

b) Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

1. **Orywał K**, Szmitkowski M: Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in malignant neoplasms. Clin Exp Med 2017; 17:131-139.

Impact factor ISI: 2,919; punktacja MNiSW: 25

Udział własny: udział w opracowaniu koncepcji pracy, zebranie literatury, przygotowanie ryciny i tabeli, napisanie pracy i udział w przygotowaniu pracy do druku. Udział procentowy 95%.

2. **Orywał K**, Jelski W, Werel T, Szmitkowski M: The activity of class I, II, III and IV alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in renal cell carcinoma. Exp Mol Path 2015; 98:403-406.

Impact factor ISI: 2,638; punktacja MNiSW: 30

Udział własny: udział w opracowaniu koncepcji pracy, zabezpieczenie i przygotowanie próbek do analizy, zaplanowanie przebiegu badań, zebranie literatury, udział w wykonaniu oznaczeń, wykonanie analiz statystycznych i udział w interpretacji ich wyników, opracowanie wyników i udział w dyskusji nad wynikami, opracowanie wniosków, przygotowanie tabeli, napisanie pracy i przygotowanie pracy do druku oraz kierowanie projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy. Udział procentowy 90%.

3. **Orywał K**, Jelski W, Werel T, Szmitkowski M: The alterations in alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase activities in the sera of patients with renal cell carcinoma. Adv Med Sci 2018; 63:1-4.

Impact factor ISI: 1,364; punktacja MNiSW: 15

Udział własny: udział w opracowaniu koncepcji pracy, zabezpieczenie i przygotowanie próbek do analizy, zaplanowanie przebiegu badań, zebranie literatury, udział w wykonaniu oznaczeń, wykonanie

analizę statystycznych i udział w interpretacji ich wyników, opracowanie wyników i udział w dyskusji nad wynikami, opracowanie wniosków, przygotowanie ryciny i tabeli, napisanie pracy i przygotowanie pracy do druku oraz kierowanie projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy. Udział procentowy 90%.

4. **Orywal K, Jelski W, Werel T, Szmitkowski M:** The diagnostic significance of serum alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase activity in renal cell cancer patients. *Exp Mol Path* 2016; 100:416-420.

Impact factor ISI: 2,423; punktacja MNiSW: 30

Udział własny: udział w opracowaniu koncepcji pracy, zabezpieczenie i przygotowanie próbek do analizy, zaplanowanie przebiegu badań, zebranie literatury, udział w wykonaniu oznaczeń, wykonanie analiz statystycznych i udział w interpretacji ich wyników, opracowanie wyników i udział w dyskusji nad wynikami, opracowanie wniosków, przygotowanie ryciny i tabel, napisanie pracy i przygotowanie pracy do druku oraz kierowanie projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy. Udział procentowy 90%.

5. **Orywal K, Jelski W, Werel T, Szmitkowski M:** The activity of class I, II, III and IV alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in bladder cancer cells. *Cancer Invest* 2018; praca przyjęta do druku po pozytywnych recenzjach.

Impact factor ISI: 2,007; punktacja MNiSW: 20

Udział własny: udział w opracowaniu koncepcji pracy, zabezpieczenie i przygotowanie próbek do analizy, zaplanowanie przebiegu badań, zebranie literatury, udział w wykonaniu oznaczeń, wykonanie analiz statystycznych i udział w interpretacji ich wyników, opracowanie wyników i udział w dyskusji nad wynikami, opracowanie wniosków, przygotowanie rycin i tabel, napisanie pracy i przygotowanie pracy do druku oraz kierowanie projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy. Udział procentowy 90%.

6. **Orywal K, Jelski W, Werel T, Szmitkowski M:** The activity of class I, II, III and IV alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in the sera of bladder cancer patients. *Acta Biochim Pol* 2017; 64:81-84.

Impact Factor ISI: 1,159; punktacja MNiSW: 15

Udział własny: udział w opracowaniu koncepcji pracy, zabezpieczenie i przygotowanie próbek do analizy, zaplanowanie przebiegu badań, zebranie literatury, udział w wykonaniu oznaczeń, wykonanie analiz statystycznych i udział w interpretacji ich wyników, opracowanie wyników i udział w dyskusji nad wynikami, opracowanie wniosków, przygotowanie rycin i tabel, napisanie pracy i przygotowanie pracy do druku oraz kierowanie projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy. Udział procentowy 90%.

7. **Orywal K, Jelski W, Werel T, Szmitkowski M:** The diagnostic significance of serum alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase activity in urinary bladder cancer patients. *Anticancer Res* 2017; 37:3537-3541.

Impact Factor ISI: 1,937; punktacja MNiSW: 20

Udział własny: udział w opracowaniu koncepcji pracy, zabezpieczenie i przygotowanie próbek do analizy, zaplanowanie przebiegu badań, zebranie literatury, udział w wykonaniu oznaczeń, wykonanie analiz statystycznych i udział w interpretacji ich wyników, opracowanie wyników i udział w dyskusji nad wynikami, opracowanie wniosków, przygotowanie rycin i tabel, napisanie pracy i przygotowanie pracy do druku oraz kierowanie projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy. Udział procentowy 90%.

Całkowity Impact Factor ISI powyższych prac: 14,447

Całkowita punktacja MNiSW powyższych prac: 155

Kopie ww. publikacji oraz oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie znajdują się w załącznikach nr 5 i 6.

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

Badania naukowe prowadzone od wielu lat w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku dotyczą oceny aktywności enzymów szlaku metabolizmu alkoholu etylowego, tj. dehydrogenazy alkoholowej (ADH), jej izoenzymów i dehydrogenazy aldehydowej (ALDH) w tkankach jak i w surowicy chorych na nowotwory. W powyższych badaniach uczestniczyłam już od pierwszego roku swojej pracy na stanowisku asystenta. Badania naukowe dotyczące zmian aktywności ADH i ALDH w przebiegu choroby nowotworowej trzonu i szyjki macicy oraz potencjalnego zastosowania ww. enzymów jako

markerów nowotworowych, stały się tematem mojej rozprawy doktorskiej pt.: „Aktywność i znaczenie diagnostyczne dehydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej w nowotworach narządu rodnego”.

W kolejnym etapie pracy naukowej prowadziłam badania, które dotyczyły oznaczenia aktywności dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej oraz określenia ich przydatności diagnostycznej jako markerów nowotworów układu moczowego. W związku z powyższym ten kierunek badawczy stał się tematem cyklu prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe. Nowotwory złośliwe układu moczowego stanowią u mężczyzn 11% a u kobiet 5% zachorowań. Rak pęcherza moczowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu moczowego. W Polsce w 2012 roku rozpoznano go u 6589. chorych, przy czym mężczyźni stanowili 77,6% z nich. W tym samym roku guzy nerki stanowiły 4819. nowych rozpoznań i podobnie jak w przypadku raka pęcherza moczowego, większość występowała u mężczyzn. W Polsce najwięcej nowych zachorowań na nowotwory układu moczowego diagnozowanych jest u mężczyzn między 50. a 79. rokiem życia. Nowotwory te stwarzają duże trudności diagnostyczne i często rozpoznawane są ze znacznym opóźnieniem już w zaawansowanym stadium choroby, gdy szanse wyleczenia pacjenta istotnie maleją. Wynika to z faktu, iż wiele guzów nerek oraz pęcherza moczowego wiąże się z bezobjawowym przebiegiem choroby we wczesnych stadiach jej zaawansowania.

W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej danych dotyczących wpływu spożywania alkoholu etylowego na powstawanie nowotworów. Liczne badania epidemiologiczne wykazały korelację pomiędzy przewlekłą konsumpcją alkoholu a ryzykiem zachorowalności na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego, wątroby, trzustki, jelita grubego, piersi oraz narządu rodnego. Za indukcję i rozwój choroby nowotworowej pod wpływem długotrwałej konsumpcji etanolu odpowiada wiele czynników, wśród których najistotniejszą rolę przypisuje się szkodliwemu działaniu aldehydu octowego. Liczne badania dowodzą, że aldehyd octowy jest substancją wysoce toksyczną, mutagenną i karcinogenną. Oddziałuje na procesy syntezy oraz naprawy DNA, stymuluje proces apoptozy a także odpowiada za powstawanie stanów zapalnych i metaplastię nabłonka oraz powoduje uszkodzenie komórek, a w konsekwencji nadmierną regenerację. Acetaldehyd bardzo szybko wiąże się z białkami komórkowymi i DNA, czego skutkiem jest morfologiczne i funkcjonalne uszkodzenie komórek oraz zapoczątkowanie kaskady reakcji immunologicznych. Wiązanie się acetaldehydu z DNA i tworzenie trwałych związków addycyjnych powoduje powstawanie błędów replikacyjnych oraz mutacji w onkogenach i genach supresorowych guza. Innym

mechanizmem uczestniczącym w powstawaniu nowotworów jest indukcja cytochromu P-450 2E1 związana ze zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu. Aktywacja cytochromu P-450 2E1 powoduje przekształcenie różnorodnych prokarcynogenów do ich aktywnych postaci rakotwórczych. Nadużywanie alkoholu etylowego również hamuje procesy utleniania retinolu w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy kwasu retinowego, powodując zaburzenia proliferacji komórek i regeneracji tkanek. Stężenie aldehydu octowego w poszczególnych narządach oraz we krwi uwarunkowane jest z jednej strony aktywnością dehydrogenazy alkoholowej, odpowiedzialnej za jego powstawanie, z drugiej zaś aktywnością dehydrogenazy aldehydowej, która uczestniczy w eliminacji acetaldehydu. Zaburzenia równowagi między aktywnościami oby tych enzymów mogą sprzyjać karcynogenezie w różnych tkankach. Zmiany aktywności poszczególnych izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej mogą również powodować szereg zaburzeń metabolicznych, prowadząc w konsekwencji do nasilenia procesu nowotworzenia. Odzwierciedleniem zmian aktywności ADH i ALDH w tkance nowotworowej są zmiany ich aktywności we krwi chorych, co stwarza możliwości potencjalnego zastosowania enzymów szlaku metabolizmu alkoholu etylowego jako markerów nowotworowych. Dlatego kierunkiem badawczym podjętym w cyklu prac stanowiących szczególne osiągnięcie, było określenie różnic w aktywności ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w komórkach nowotworów układu moczowego a także ocena zmian aktywności wyżej wymienionych enzymów w surowicy chorych oraz zbadanie ich przydatności diagnostycznej jako markerów raka nerki i pęcherza moczowego.

W związku z powyższym pierwszym etapem projektu badawczego było napisanie pracy pogłądowej dotyczącej aktywności dehydrogenazy alkoholowej oraz dehydrogenazy aldehydowej w chorobach nowotworowych, w której przeanalizowałam i opisałam literaturowe i własne wyniki badań z najnowszych publikacji w tym zakresie, a praca ta została opublikowana w renomowanym czasopiśmie *Clinical and Experimental Medicine* (**Orywal K., et al. Clin Exp Med 2017; 17:131-139**). W komórkach wielu nowotworów zaobserwowano znacząco wyższą aktywność dehydrogenazy alkoholowej oraz brak zmian w aktywności dehydrogenazy aldehydowej, co może skutkować podwyższonym stężeniem karcinogennego aldehydu octowego. Ponadto, w przebiegu nowotworów przewodu pokarmowego wykazano istotne zwiększenie aktywności izoenzymów klasy I, III i IV ADH, natomiast guzy układu rodowego oraz mózgu odznaczają się wyższą aktywnością ADH klasy I. Zmiany aktywności poszczególnych izoenzymów ADH powodują zaburzenia syntezy ważnych biologicznie związków np. kwasu retinowego. Istotnym jest, że zmiany aktywności ADH i jej izoenzymów

w komórkach nowotworowych mają odzwierciedlenie w surowicy chorych, co stwarza możliwość zastosowania ich jako markerów nowotworowych.

Celem pierwszej pracy eksperymentalnej była ocena aktywności dehydrogenazy alkoholowej, jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej w zdrowych i nowotworowych komórkach nerki w różnych stadiach zaawansowania choroby (**Orywal K., et al. Exp Mol Path 2015; 98:403-406**). W pierwszym etapie oznaczono całkowitą aktywność ADH i ALDH oraz aktywność izoenzymów klasy I, II, III i IV ADH w homogenatach tkanek nowotworowych raka nerkowokomórkowego (RCC), pobranych od 43. pacjentów. Aktywności ww. enzymów oznaczono także w 33. homogenatach histologicznie niezmiętej tkanki nerki, pobranej z marginesu tkanki zdrowej, uzyskanego podczas resekcji guza. Określono również zależność aktywności badanych enzymów od stadium zaawansowania RCC. 14. pacjentów było w II, 19. w III a 10. chorych w IV stadium zaawansowania raka nerkowokomórkowego. Stwierdzono, iż aktywność izoenzymu klasy I ADH była istotnie statystycznie wyższa w komórkach nowotworowych nerki w porównaniu z aktywnością w zdrowej tkance tego narządu. Ponadto wykazano również znacząco statystycznie podwyższoną całkowitą aktywność dehydrogenazy alkoholowej w grupie badanej w stosunku do aktywności ADH, uzyskanej w grupie kontrolnej. Wyższa całkowita aktywność ADH i jej izoenzymu klasy I została stwierdzona w każdym stadium zaawansowania nowotworu w porównaniu do zdrowych komórek nerki. Analiza aktywności dehydrogenazy aldehydowej nie wykazała istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Uzyskane wyniki badań sugerują, że komórki raka nerkowokomórkowego mają większą zdolność produkcji karcinogennego aldehydu octowego już na początku procesu chorobowego i mniejszą możliwość jego usuwania. Ponadto, izoenzym klasy I ADH uczestniczy również w pierwszym etapie syntezy kwasu retinowego (RA) a zmiany aktywności tego izoenzymu mogą skutkować zaburzeniem produkcji tak istotnej biologicznie substancji.

Kontynuacją przedstawionych badań było określenie aktywności ADH i jej izoenzymów oraz ALDH w surowicy chorych z rakiem nerkowokomórkowym, w różnych stadiach zaawansowania choroby (**Orywal K., et al. Adv Med. Sci, 2018; 63:1-4**). Krew pobrano od 54. pacjentów z RCC oraz 52. zdrowych osób, stanowiących grupę kontrolną. Pacjentów podzielono na 3. grupy ze względu na stopień zaawansowania nowotworu: 17. chorych było w II stadium, 22. w III i 15. w IV stadium RCC. Stwierdzono, że spośród wszystkich izoenzymów ADH, jedynie klasa I wykazała istotny statystycznie wzrost aktywności w surowicy chorych z rakiem nerki, w porównaniu z aktywnością uzyskaną we krwi osób

zdrowych. Również całkowita aktywność ADH była znamienne statystycznie wyższa w grupie badanej w zestawieniu z wartością otrzymaną w grupie kontrolnej. Analiza aktywności ALDH nie wykazała różnic pomiędzy grupami. Ponadto, wyższą całkowitą aktywność dehydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymu klasy I stwierdzono w surowicy chorych w każdym stadium zaawansowania nowotworu w porównaniu do osób zdrowych. Uzyskane wyniki badań sugerują, że obecność podwyższonej aktywności całkowitej ADH i ADH I wynika z uwalniania tych enzymów z komórek nerki, objętych procesem nowotworowym.

Współczesna diagnostyka chorych na nowotwory nerki opiera się na wynikach badań ultrasonograficznych jamy brzusznej, tomografii komputerowej z podaniem kontrastu żylnego albo rezonansu magnetycznego. Podejrzenie choroby nowotworowej nerki powinno skłaniać również do wykonania badań laboratoryjnych: stężenia kreatyniny w surowicy krwi, GFR, morfologii krwi obwodowej, CRP, aktywności fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej oraz stężenia wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu albumin. Jednak celem współczesnej medycyny jest poszukiwanie nowych możliwości diagnostycznych, szczególnie w postaci markerów nowotworowych, które umożliwiłyby wczesne rozpoznanie choroby. Biorąc pod uwagę wyniki badań, uzyskane w poprzedniej pracy, ich kontynuacją było określenie przydatności diagnostycznej ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w raku nerkowokomórkowym (**Orywał K., et al. Exp Mol Path 2016; 100:416-420**). W pierwszym etapie badań oznaczono aktywność całkowitą ADH, jej izoenzymów klasy I, II, III i IV oraz ALDH w surowicy 59. pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym a wyniki porównano z aktywnościami ww. enzymów występującymi w surowicy 52. osób zdrowych. Grupę osób z RCC podzielono na podgrupy ze względu na stopień zaawansowania choroby: 19. pacjentów było w II, 24. w III a 16. zdiagnozowano jako IV stadium nowotworu. Analiza aktywności badanych enzymów wykazała istotny statystycznie wzrost izoenzymu klasy I ADH oraz całkowitej aktywności ADH w surowicy pacjentów w rakiem nerki w porównaniu z grupą kontrolną. Aktywności obu parametrów zwiększały się wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu a znamienne różnice zostały stwierdzone w każdym stadium zaawansowania choroby. W kolejnym etapie, dla parametrów wykazujących istotne statystycznie zwiększenie aktywności, określone zostały wskaźniki diagnostyczne - czułość i swoistość diagnostyczna oraz wartość predykcyjna dodatniego (PPV) i ujemnego (NPV) wyniku testu. Wykazano, że najwyższą czułością (73%) i swoistością diagnostyczną (85%) cechował się izoenzym klasy I ADH. PPV dla tego izoenzymu wyniosło 79% a NPV 75% i były to wartości wyższe niż otrzymane dla całkowitej aktywności ADH. Następnie określono również moc diagnostyczną

na podstawie analizy powierzchni pola pod krzywą ROC (AUC). Wartość AUC dla oznaczeń aktywności ADH I (0.748) była wyższa niż dla całkowitej aktywności ADH (0.689). Uzyskane wyniki badań sugerują, iż aktywność izoenzymu klasy I ADH może mieć potencjalne zastosowanie jako marker nowotworowy raka nerkowokomórkowego.

Tematem kolejnego zadania badawczego było określenie aktywności całkowitej ADH, izoenzymów klasy I, II, III i IV ADH oraz całkowitej aktywności ALDH w zdrowych i nowotworowych komórkach pęcherza moczowego (BCa) (**Orywal K., et al. Cancer Invest 2018; praca przyjęta do druku po pozytywnych recenzjach**). W pierwszym etapie oznaczono całkowitą aktywność ADH i ALDH oraz aktywność izoenzymów klasy I, II, III i IV ADH w homogenatach tkanek nowotworowych BCa, pobranych od 39. pacjentów. Aktywności ww. enzymów oznaczono także w 33. homogenatach histologicznie niezmięnionej tkanki pęcherza moczowego, pobranej z marginesu tkanki zdrowej, uzyskanego podczas resekcji guza. Określono również zależność aktywności badanych enzymów od stopnia złośliwości nowotworu. U 15. pacjentów rozpoznano raka pęcherza moczowego o niskiej złośliwości, a u 24. - nowotwór o wysokim stopniu złośliwości. Analiza aktywności ADH i ALDH wykazała istotnie statystycznie wyższą aktywność całkowitą ADH w komórkach nowotworowych BCa w porównaniu ze zdrowymi komórkami tego narządu. Spośród wszystkich badanych izoenzymów ADH, tylko klasa III była znamienne statystycznie wyższa w tkance nowotworowej w porównaniu z grupą kontrolną. Podwyższoną całkowitą aktywność ADH stwierdzono zarówno w komórkach raka o niskiej, jak i wysokiej złośliwości, porównując ze zdrową tkanką pęcherza moczowego. Natomiast aktywność izoenzymu klasy III ADH była znamienne wyższa jedynie w grupie pacjentów z BCa o wysokiej złośliwości, w stosunku do grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki badań sugerują, że komórki raka mają większą zdolność produkcji karcinogennego aldehydu octowego, który może inicjować bądź nasilać proces karcinogenezy w pęcherzu moczowym. Ponadto, zmiany aktywności izoenzymu klasy III ADH mogą powodować obniżenie stężenia glutationu, a w konsekwencji powstawanie wolnych rodników tlenowych i inicjowanie stresu oksydacyjnego, prowadzącego do rozwoju nowotworu.

Kontynuacją powyższych badań było określenie aktywności ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w surowicy chorych z rakiem pęcherza moczowego (**Orywal K., et al. Acta Biochim Pol 2017; 64:81-84**). Próbkę krwi zostały pobrane od 39. pacjentów z rakiem pęcherza moczowego oraz od 60. zdrowych osób. Grupa badana została podzielona na dwie podgrupy: pacjenci ze zdiagnozowanym BCa o niskim stopniu złośliwości (15. chorych) oraz o

wysokim stopniu złośliwości (24. chorych). Stwierdzono, że całkowita aktywność dehydrogenazy alkoholowej jest istotnie statystycznie wyższa (ponad 8,3 raza) w surowicy pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w porównaniu do wyników uzyskanych u osób zdrowych. Spośród badanych izoenzymów ADH, jedynie klasa I wykazała znamienne statystycznie zwiększenie aktywności we krwi chorych w stosunku do grupy kontrolnej. Aktywność izoenzymu klasy III ADH była ponad dwukrotnie wyższa w grupie badanej w porównaniu do osób zdrowych, ale różnica ta nie była statystycznie istotna. Podwyższenie całkowitej aktywności ADH dotyczyło zarówno pacjentów z nowotworem o niskim, jak i o wysokim stopniu złośliwości. Natomiast aktywność izoenzymu ADH I była wyższa jedynie z grupie chorych z rakiem pęcherza moczowego o wysokim stopniu złośliwości. Wyniki powyższych badań sugerują, że podwyższona aktywność całkowita ADH może być spowodowana uwalnianiem izoenzymów (głównie klasy III ADH) z komórek pęcherza moczowego zmienionych nowotworowo. Ponadto, podwyższona aktywność ADH I pochodzi najprawdopodobniej z tkanek guzów przerzutowych BCa, gdyż stwierdzona została jedynie w przypadku chorych z często przerzutującym nowotworem o wysokim stopniu złośliwości.

Standardowo stosowane metody diagnostyczne raka pęcherza moczowego obejmują cystoskopię, techniki obrazowe (ultrasonografia, urografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny) a także badanie cytologiczne osadu moczu. Niektóre z opracowanych markerów nowotworowych BCa (NMP22, BTA Trak, BTA Stat) znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej, ale żaden z nich nie zyskał akceptacji jako procedura diagnostyczna stosowana w rutynowej praktyce. Wyniki badań uzyskane w poprzedniej pracy były kontynuowane w celu określenia przydatności diagnostycznej ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w raku pęcherza moczowego (**Orywal K., et al. *Anticancer Res* 2017; 37:3537-3541**). W pierwszym etapie badań oznaczona została aktywność całkowita ADH, jej izoenzymów klasy I, II, III oraz IV i ALDH w surowicy 41. pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem pęcherza moczowego (16. z nowotworem o niskim, zaś 25. o wysokim stopniu złośliwości) oraz w surowicy grupy kontrolnej (60. osób zdrowych). Wykazano istotnie statystycznie podwyższoną całkowitą aktywność dehydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymu klasy I w surowicy pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w porównaniu do aktywności tych enzymów u osób zdrowych. Aktywność ADH I była wyższa jedynie u chorych z rakiem o wysokiej złośliwości, natomiast całkowita aktywność ADH była podwyższona zarówno w grupie pacjentów z BCa o niskim jak i wysokim stopniu złośliwości. Aktywność izoenzymu klasy III ADH była ponad dwukrotnie wyższa w grupie chorych z rakiem pęcherza moczowego w porównaniu do grupy kontrolnej,

ale różnica ta nie była statystycznie istotna. W kolejnym etapie badań, dla parametrów wykazujących różnice istotne statystycznie zostały określone wskaźniki diagnostyczne - czułość i swoistość diagnostyczna oraz wartość predykcyjna dodatniego i ujemnego wyniku testu. Czułość diagnostyczna dla oznaczeń całkowitej aktywności ADH wynosiła 81,5% a swoistość 98,1% i były to wartości znacznie wyższe niż otrzymane dla izoenzymu klasy I. PPV i NPV były również wyższe dla całkowitej aktywności ADH (odpowiednio 97,4% i 92,3%). Określono także moc diagnostyczną na podstawie analizy powierzchni pola pod krzywą ROC. Wartość AUC dla oznaczeń całkowitej aktywności ADH (0.848) była wyższa niż dla izoenzymu klasy I ADH (0.333). Uzyskane wyniki badań sugerują, że aktywność dehydrogenazy alkoholowej może stanowić potencjalną wartość w diagnostyce nowotworów pęcherza moczowego.

WNIOSKI:

1. Wzrost całkowitej aktywności dehydrogenazy alkoholowej w tkance nowotworowej raka nerki oraz pęcherza moczowego, przy niezmienionej aktywności dehydrogenazy aldehydowej, może skutkować wzrostem stężenia aldehydu octowego i w konsekwencji wywoływać lub nasilać proces karcinogenezy.
2. Wzrost aktywności izoenzymu klasy I ADH w komórkach raka nerki oraz ADH III w tkance guza pęcherza moczowego może prowadzić do zaburzenia syntezy ważnych biologicznie substancji takich jak kwas retinolowy czy glutation.
3. Wyższa całkowita aktywność ADH oraz jej izoenzymu klasy I w surowicy pacjentów z nowotworami układu moczowego sugeruje uwalnianie ich z komórek nowotworowych.
4. Najwyższą przydatność diagnostyczną w raku nerki wykazuje izoenzym klasy I ADH, natomiast w raku pęcherza moczowego całkowita aktywność ADH, co wskazuje na możliwość zastosowania ich oznaczania w diagnostyce nowotworów układu moczowego.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.

A. Dane bibliometryczne.

Łączny dorobek naukowy wynosi:

- 31 publikacji naukowych, tj. 25 prac oryginalnych (17 prac jako 1. lub 2. autor), w tym 1 praca przyjęte do druku oraz 6 prac poglądowych

- Impact factor: **44,821** oraz 2,007 za pracę przyjętą do druku (potwierdzenie przyjęcia pracy w załączniku nr 5). Łączny IF: **46,828**
- Punkty wg MNiSW: **573** oraz 20 za pracę przyjętą do druku (potwierdzenie przyjęcia pracy w załączniku nr 5). Łączna punktacja MNiSW: **593**
- Indeks Hirscha wg Web of Science: **7**
- Liczba cytowań wg Web of Science: Core Collection: **105**; All Databases: **108**.
- 31 krajowych i zagranicznych streszczeń zjazdowych, opublikowanych w czasopismach lub materiałach zjazdowych

B. Tematyka prac badawczych.

Głównym tematem mojej pracy badawczej jest ocena aktywności enzymów szlaku metabolizmu alkoholu etylowego, dehydrogenazy alkoholowej oraz dehydrogenazy aldehydowej w przebiegu chorób nowotworowych. W związku z tym mój dorobek naukowy w większości dotyczy określenia aktywności ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w tkankach (**ref: A3, A4, A7, A8, D5**) oraz surowicy (**ref: A2, A6, A10, A13, A15, D5**) pacjentów z nowotworami, a także oceny przydatności diagnostycznej badanych parametrów w chorobach nowotworowych (**ref: A2, A6, A13, A15, D5**). W naszych badaniach oceniliśmy różnice całkowitej aktywności ADH, jej izoenzymów klasy I, II, III i IV oraz ALDH pomiędzy komórkami nowotworowymi a zdrową tkanką czy także tkanką zmian łagodnych, lub zależność aktywności ww. enzymów od typu histologicznego i lokalizacji guza. Dodatkowo, badane parametry zostały ocenione w surowicy pacjentów z nowotworami oraz we krwi osób ze zmianami łagodnymi oraz osób zdrowych, co ukazało pełny obraz zmian aktywności ADH i ALDH w przebiegu chorób nowotworowych. Ponadto wartość diagnostyczna oznaczeń aktywności wybranych parametrów została oceniona przy użyciu kryteriów diagnostycznych, czyli czułości i swoistości diagnostycznej, PPV, NPV oraz mocy diagnostycznej testu na podstawie wartości pola powierzchni pod krzywą ROC. Poza tym, zajmowałam się także określeniem aktywności ADH oraz ALDH w przebiegu chorób nienowotworowych tj. tętniaka aorty, w zapaleniu trzustki bądź też zapalenia wątroby typu C (**ref: A1, A5, A12, A14**).

Temat mojej pracy badawczej obejmuje również prace poglądowe, w których na podstawie danych literaturowych przeanalizowałam i opisałam wpływ alkoholu etylowego na proces karcynogenezy (**ref: D2, D3**), na powstawanie zaburzeń metabolizmu węglowodanów

(ref: D6), a także udział dehydrogenaz w metabolizmie retinolu (ref: D1) oraz efekt zażywania H2-blokerów na aktywność dehydrogenazy alkoholowej (ref: D4).

Dodatkowym zagadnieniem badawczym jest także ocena stężeń pierwiastków śladowych metodą absorpcyjnej spektrometrii atomowej w homogenatach ślinianek podżuchwowych szczura, szkliwie zębów oraz ślinie (ref: A9, A11, D7). Oprócz tego, oznaczałam też stężenia wskaźników biochemicznych (lizozyму, laktoferyny, immunoglobuliny A oraz białka) w ślinie chorych z niewyrównaną cukrzycą typu 2 (ref: A16).

Aktywność i znaczenie diagnostyczne dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej w chorobach nowotworowych.

W początkowym okresie pracy badawczej zajmowałam się oznaczaniem aktywności ADH, jej izoenzymów klasy I, II, III i IV oraz ALDH w wybranych nowotworach przewodu pokarmowego. Wstępnie określono aktywność ww. enzymów w tkance nowotworowej i zdrowej błonie śluzowej jelita grubego a także we krwi osób z tym nowotworem (ref: D5). Celem pracy była ocena metabolizmu alkoholu etylowego w komórkach raka i zdrowej błonie śluzowej jelita grubego oraz ocena aktywności ADH i ALDH w surowicy chorych, jako potencjalnych markerów nowotworowych. Stwierdzono, że całkowita aktywność ADH i ADH klasy I jest znacząco wyższa w komórkach raka w porównaniu do zdrowej błony śluzowej jelita grubego. Natomiast aktywność ALDH była istotnie niższa w tkance nowotworowej w stosunku do aktywności wykazanej w komórkach grupy kontrolnej. Ponadto stwierdzono znamienne statystycznie zwiększenie aktywności ADH I oraz całkowitej aktywności ADH w surowicy chorych na raka jelita grubego. Uzyskane wyniki badań wskazują, że dysproporcja pomiędzy aktywnością ADH a ALDH może stanowić czynnik powodujący zaburzenia metabolizmu alkoholu etylowego i prowadzić do nasilenia procesu karcinogenezy. Natomiast dehydrogenaza alkoholowa i jej izoenzym klasy I, uwalniane z komórek nowotworowych do krwi chorych, mogą kandydować do grupy markerów raka jelita grubego. W następnym etapie określono przydatność diagnostyczną ADH i jej izoenzymów oraz ALDH w nowotworze żołądka (ref: A2). W pierwszym etapie badań oznaczono aktywność ADH, jej izoenzymów klasy I, II, III i IV oraz ALDH w surowicy pacjentów z rakiem żołądka a wyniki porównano do aktywności ww. enzymów otrzymanej w surowicy osób zdrowych. Wykazano, znamienne statystycznie podwyższenie aktywności całkowitej ADH oraz jej izoenzymu klasy IV w surowicy chorych w stosunku do grupy kontrolnej. Celem powyższej pracy było głównie określenie wskaźników diagnostycznych, tj. czułości i swoistości diagnostycznej, wartości

predykcyjnej dodatniego i ujemnego wyniku testu oraz mocy diagnostycznej na podstawie pola powierzchni pod krzywą ROC. Najwyższe wartości wszystkich wskaźników diagnostycznych (czułość 73%, swoistość 79%, PPV 81%, NPV 72%, AUC 0.673) otrzymano dla izoenzymu klasy IV ADH. Uzyskane wyniki badań wskazują, iż spośród analizowanych enzymów to ocena aktywności ADH IV okazała się mieć najlepszą przydatność diagnostyczną jako marker nowotworowy raka żołądka.

W kolejnym etapie pracy naukowej zajmowałam się oceną aktywności i określeniem znaczenia diagnostycznego ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w nowotworach narządu rodowego, zaś ten kierunek badawczy stał się tematem mojej rozprawy doktorskiej. Pierwszym nowotworem, w komórkach którego została określona aktywność ww. enzymów był rak trzonu macicy (**ref: A3**). Stwierdzono znamienne statystycznie wyższą całkowitą aktywność ADH oraz jej izoenzymu klasy I w tkance nowotworowej endometrium w porównaniu do zdrowej błony śluzowej trzonu macicy. Wykazano także wyższą aktywność całkowitą ADH i ADH I w komórkach raka endometrium u kobiet przed menopauzą w porównaniu do pacjentek po menopauzie. Kontynuacją powyższych badań było oznaczenie całkowitej aktywności ADH i jej izoenzymów oraz ALDH w surowicy pacjentek z nowotworem trzonu macicy a także określenie ich przydatności diagnostycznej (**ref: A6**). Stwierdzono istotnie statystycznie wyższą aktywność całkowitą ADH i jej izoenzymu klasy I w surowicy pacjentek z rakiem trzonu macicy w porównaniu do grupy kobiet zdrowych oraz pacjentek z mięśniakami macicy. Określono także wskaźniki diagnostyczne, tj. czułość i swoistość diagnostyczną, wartość predykcyjną dodatniego i ujemnego wyniku testu oraz moc diagnostyczną na podstawie pola powierzchni pod krzywą ROC. Najwyższe wartości wszystkich wskaźników diagnostycznych (czułość 69%, swoistość 77%, PPV 75%, NPV 71%, AUC 0.623) zostały uzyskane dla izoenzymu klasy I ADH. Kolejnym badanym nowotworem był rak szyjki macicy. W komórkach nowotworowych szyjki macicy określono aktywność ADH, jej izoenzymów oraz ALDH, z uwzględnieniem typu histopatologicznego (rak płaskonabłonkowy i rak gruczołowy) oraz stopnia zaawansowania (I – III) i porównano do aktywności w zdrowych komórkach szyjki macicy (**ref: A4**). Wykazano znamienne statystycznie wyższą całkowitą aktywność ADH i jej izoenzymu klasy I w tkance nowotworowej (w każdym stadium zaawansowania raka) w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano różnic aktywności ADH i ALDH w zależności od typu histopatologicznego raka szyjki macicy. Następnie oznaczono aktywność ww. enzymów w surowicy pacjentek z rakiem szyjki macicy (z podziałem na typ histopatologiczny i stopień zaawansowania nowotworu) a uzyskane wyniki

zostały porównane do aktywności otrzymanej w surowicy pacjentek z wewnątrznowonowonową neoplazją szyjki macicy (CIN) oraz u kobiet zdrowych (**ref: A13**). Stwierdzono istotnie statystycznie wyższą aktywność całkowitą dehydrogenazy alkoholowej oraz ADH klasy I w surowicy chorych z rakiem szyjki macicy w porównaniu do grup kontrolnych (kobiety z CIN oraz zdrowe). Ponadto określono przydatność diagnostyczną na podstawie wskaźników: czułości i swoistości diagnostycznej, PPV, NPV oraz powierzchni pola pod krzywą ROC. Wykazano, że najwyższe wartości wszystkich wskaźników diagnostycznych osiąga izoenzym ADH I (czułość 61,76%, swoistość 65,7%, PPV 70%, NPV 62,16%, AUC 0.654). Uzyskane w ww. cyklu prac wyniki sugerują, że wzrost aktywności ADH i ADH I przy niezmięnionej aktywności ALDH może skutkować wzrostem stężenia karcinogennego aldehydu octowego, natomiast wyższa aktywność ww. enzymów w surowicy pacjentek z rakiem trzonu i szyjki macicy sugeruje uwalnianie ich z komórek nowotworowych. Powyższe wyniki badań wskazują także, iż spośród analizowanych enzymów to ocena aktywności ADH I okazała się mieć najlepszą przydatność jako marker nowotworowy nowotworów narządu rodowego, który pozwala również na różnicowanie zmian nowotworowych od łagodnych. Kontynuacją powyższych badań było oznaczenie aktywności ADH, jej izoenzymów klasy I, II, III oraz IV i ALDH w komórkach nowotworowych jajnika (**ref: A8**). Podobnie jak w przypadku raka trzonu i szyjki macicy, stwierdzono istotnie statystycznie wyższą aktywność całkowitą ADH oraz ADH I w komórkach raka jajnika w porównaniu do torbieli jajnika oraz zdrowej tkanki tego narządu. Wykazano także brak różnic w aktywności ADH i ALDH pomiędzy torbielą a zdrową tkanką jajnika. Uzyskane wyniki wskazują, że w nowotworze jajnika dochodzi do zmian aktywności enzymów szlaku oksydacji alkoholu etylowego, co może skutkować zaburzeniem metabolizmu wielu biologicznie istotnych substancji a także zwiększeniem stężenia aldehydu octowego.

Kolejnym nowotworem, w przebiegu którego zostały oznaczone ADH i ALDH był rak mózgu. W pierwszym etapie badań określono aktywność całkowitą ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w komórkach raka mózgu, z uwzględnieniem typu histopatologicznego oraz lokalizacji guza (**ref: A7**). Wykazano istotne statystycznie podwyższenie aktywności całkowitej ADH oraz jej izoenzymu klasy I w komórkach nowotworowych mózgu w porównaniu do zdrowej tkanki tego narządu. Powyższe zmiany aktywności enzymów mogą być przyczyną zaburzeń w niskozróżnicowanych komórkach nowotworowych a także zwiększonego stężenia aldehydu octowego, w konsekwencji nasilając proces nowotworzenia. Kolejnym etapem było oznaczenie aktywności ADH i ALDH w surowicy chorych z rakiem mózgu (**ref: A10**).

Stwierdzono znacząco statystycznie wyższą aktywność izoenzymu klasy I ADH oraz całkowitej ADH w surowicy pacjentów z nowotworem mózgu w porównaniu do aktywności tych enzymów we krwi osób zdrowych, co wskazuje na ich uwalnianie z komórek nowotworowych. Następnie określono przydatność diagnostyczną całkowitej aktywności ADH oraz ADH I w nowotworach mózgu (**ref: A15**). Wyliczono czułość i swoistość diagnostyczną, PPV, NPV oraz powierzchnię pola pod krzywą ROC. Wykazano, że najwyższe wartości wszystkich wskaźników diagnostycznych osiąga ADH klasy I (czułość 78%, swoistość 85%, PPV 86%, NPV 76%, AUC 0.71). Ponadto stwierdzono, że czułość i swoistość diagnostyczna ADH I wzrastają wraz ze stopniem zaawansowania guza. Powyższe wyniki badań wskazują na przydatność diagnostyczną oznaczenia aktywności izoenzymu ADH I jako markera nowotworowego raka mózgu.

Następnym etapem badań naukowych było określenie aktywności ADH i ALDH w przebiegu nowotworu gruczołu krokowego (**ref: A17**). Oznaczono aktywność całkowitą ADH, jej izoenzymów klasy I, II, III i IV oraz ALDH w surowicy pacjentów z rakiem prostaty (PCa) a wyniki porównano do aktywności tych enzymów w surowicy chorych z łagodnym przerostem gruczołu krokowego (BPH) oraz zdrowych mężczyzn. Wykazano istotne statystycznie zwiększenie aktywności całkowitej ADH, ADH klasy III oraz IV w surowicy chorych z PCa oraz u pacjentów z BPH w porównaniu do osób zdrowych. Celem powyższej pracy było także określenie wskaźników diagnostycznych, tj. czułości i swoistości diagnostycznej, wartości predykcyjnej dodatniego i ujemnego wyniku testu oraz mocy diagnostycznej na podstawie pola powierzchni pod krzywą ROC. Najwyższe wartości wszystkich wskaźników diagnostycznych (czułość 94,2%, swoistość 100%, PPV 100%, NPV 95,2%, AUC 0,993) zostały uzyskane dla izoenzymu klasy III ADH. Uzyskane wyniki badań wskazują, iż spośród analizowanych enzymów to ocena aktywności izoenzymu ADH klasy III okazała się mieć najlepszą przydatność diagnostyczną, co umożliwia jego włączenie do panelu markerów nowotworu gruczołu krokowego.

Aktywność i znaczenie diagnostyczne dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehdowej w innych chorobach.

Kolejnym zrealizowanym kierunkiem badawczym było oznaczenie aktywności ADH i ALDH w komórkach tętniaka aorty brzusznej. Określono aktywność całkowitą ADH, jej izoenzymów klasy I, II, III oraz IV a także ALDH w tkance tętniaka aorty, a uzyskane wyniki

porównano do aktywności ww. enzymów w zdrowej ścianie aorty (**ref: A1**). Wykazano tendencję spadkową aktywności wszystkich badanych parametrów w tkance zmienionej chorobowo w porównaniu do zdrowych komórek aorty, jednak wartość istotnie statystycznie niższą uzyskano jedynie w przypadku izoenzymu ADH klasy I. Aktywności badanych enzymów w tętniaku aorty nie różniły się ze względu na płeć chorych. Uzyskane wyniki badań wskazują, że obniżona aktywność ADH I w komórkach tętniaka jest czynnikiem powodującym zaburzenia metabolizmu istotnych biologicznie substancji, takich jak kwas retinowy, których właściwe stężenie jest niezbędne do prawidłowej proliferacji i różnicowania komórek naczyń.

Skutkiem nadużywania alkoholu etylowego jest zapalenie trzustki, dlatego kolejnym tematem badawczym było określenie aktywności enzymów uczestniczących w oksydacji etanolu u chorych z tym schorzeniem (**ref: A5**). Oznaczono aktywność całkowitą ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w surowicy chorych z ostrym i przewlekłym zapaleniem trzustki (uwzględniając ilość spożywanego alkoholu) i porównano do wyników osób zdrowych. Wykazano znamienne statystycznie zwiększenie aktywności całkowitej ADH i jej izoenzymu klasy III w surowicy pacjentów zarówno z ostrym, jak i przewlekłym zapaleniem trzustki. Ponadto, stwierdzono istotnie statystycznie wyższą aktywność izoenzymu klasy I ADH i całkowitej aktywności ADH u alkoholików z zapaleniem trzustki w porównaniu do pacjentów spożywających alkohol w umiarkowanych ilościach. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że zwiększona aktywność ADH III w surowicy chorych z zapaleniem trzustki jest skutkiem uwalniania tego izoenzymu z uszkodzonych komórek trzustki. Natomiast, dodatkowe podwyższenie aktywności ADH I w surowicy pacjentów nadużywających alkoholu może pochodzić z uszkodzonych nadużywaniem alkoholu, innych narządów przewodu pokarmowego.

Dane z piśmiennictwa pokazują, że aktywność ADH w surowicy może być parametrem odzwierciedlającym stopień uszkodzenia komórek wątroby. Dlatego też kolejnym kierunkiem badawczym było określenie aktywności ADH, jej izoenzymów oraz ALDH w surowicy pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) (**ref. A12**). Wykazano istotne statystycznie zwiększenie aktywności całkowitej ADH oraz jej izoenzymów klasy I i II w surowicy pacjentów z WZW C w porównaniu do wyników uzyskanych w surowicy osób zdrowych. Ponadto, stwierdzono znamienne podwyższenie aktywności całkowitej ADH i ADH I w surowicy chorych z wysoką wiremią, w porównaniu do grupy osób z niską wiremią. Kontynuacją tych badań było skorelowanie zmian aktywności ADH, jej izoenzymów oraz ALDH z aktywnością powszechnie stosowanych markerów uszkodzenia wątroby (**ref: A14**). W

surowicy pacjentów z WZC oznaczono aktywność ADH, izoenzymów ADH i ALDH a także aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy zasadowej (ALP), γ -glutamylotransferazy (γ -GT) oraz stężenie bilirubiny. Wykazano, że istotnie wyższa aktywność izoenzymów klasy I i II ADH w surowicy pacjentów z WZW C pozytywnie koreluje z aktywnością ALT i AST. Analiza powyższych wyników wskazuje, że wyższa aktywność całkowita ADH oraz jej izoenzymów klasy I i II we krwi pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C wynika z uwalniania tych enzymów z uszkodzonych komórek wątroby.

Ocena znaczenia dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej w stanach patologicznych.

Kolejne zagadnienie badawcze obejmuje prace pogładowe, w których na podstawie danych literaturowych przeanalizowałam i opisałam znaczenie dehydrogenaz w metabolizmie retinolu (**ref: D1**), udział alkoholu etylowego w powstawaniu zaburzeń przemian węglowodanów (**ref: D6**), a także wpływ antagonistów receptora H₂ na aktywność ADH (**ref: D4**). Głównym zainteresowaniem badawczym stała się jednak rola dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej w procesie karcynogenezy. W pierwszej publikacji na ww. temat opisałam możliwe mechanizmy powstawania nowotworów zależne od spożywania alkoholu etylowego (**ref: D2**). Zagadnienie kontynuowałam w kolejnej pracy, w której przeanalizowałam zmiany aktywności dehydrogenazy alkoholowej, jej izoenzymów oraz dehydrogenazy aldehydowej w przebiegu nowotworów przelyku, żołądka, wątroby, jelita grubego, trzustki oraz gruczołu piersiowego (**ref: D3**).

Ocena stężenia pierwiastków śladowych oraz czynników protekcyjnych śliny.

Kolejnym kierunkiem badawczym było oznaczanie stężenia pierwiastków śladowych w różnych materiałach biologicznych. Pierwszym zadaniem była ocena zawartości selenu w homogenatach ślinianek podżuchwowych szczurów narażonych na kadm (**ref: D7**). Wykazano istotne statystycznie obniżenie stężenia selenu w śliniankach szczurów, którym podawano kadm w porównaniu do zwierząt nienarażonych na działanie tego pierwiastka. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że ekspozycja na kadm obniża stężenie selenu w komórkach ślinianek podżuchwowych a tendencja ta jest niezależna od dawki oraz czasu narażenia.

Celem następnego kierunku badawczego było określenie zawartości pierwiastków śladowych (wapnia, magnezu, cynku i miedzi) w szkliwie zębów osób z patologicznym starciem zębów i porównanie wyników do szkliwa nie wykazującego cech starcia (**ref: A9**). Stwierdzono, iż w szkliwie zębów z patologicznym starciem występuje istotne statystycznie obniżenie zawartości miedzi, natomiast znamienne podwyższone stężenie cynku. Uzupełnieniem ww. badań była ocena stężenia wapnia, cynku i miedzi zarówno w szkliwie, jak i w ślinie osób z patologicznym starciem zębów (**ref: A11**) oraz określenie wpływu ww. pierwiastków śladowych na gęstość kości. Stwierdzono, że osoby z patologicznym starciem zębów miały niższe stężenie miedzi w szkliwie w porównaniu do grupy kontrolnej, przy braku różnic zawartości miedzi w ślinie. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że niedobór miedzi może być przyczyną demineralizacji kości, a także ścierania się szkliwa.

Dodatkowym tematem badawczym była ocena stężenia czynników protekcyjnych śliny u osób z niewyrównaną cukrzycą typu 2 (**ref: A16**). Wykazano zwiększenie stężenia białka całkowitego o 60%, obniżenie stężenia IgA o 70%, lizozymu o 27% i laktoferyny o 40% w ślinie pacjentów z cukrzycą w porównaniu do wyników uzyskanych w ślinie osób zdrowych. Przedstawione wyniki badań sugerują związek pomiędzy stanem jamy ustnej osób z niewyrównaną cukrzycą typu 2 a stężeniem czynników protekcyjnych śliny.

C. Udział w realizacji projektów badawczych.

Od 2008 roku byłam współwykonawcą kilkunastu projektów badawczych realizowanych w ramach prac statutowych we współpracy z Kliniką Ginekologii UMB, Oddziałem Gastrologii i Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Białymstoku, Kliniką Neurochirurgii UMB, Kliniką Chorób Zakaźnych i Hepatologii UMB, a także z Katedrą Protetyki Stomatologicznej.

Od 2013 roku byłam Kierownikiem trzech projektów badawczych realizowanych we współpracy z Kliniką Urologii UMB, dotyczących zmian aktywności dehydrogenazy alkoholowej oraz dehydrogenazy aldehydowej w komórkach nowotworowych oraz surowicy krwi chorych z nowotworami układu moczowego oraz prostaty. Obecnie kieruję projektem realizowanym w ramach pracy statutowej z Kliniką Chirurgii Klatki Piersiowej UMB, dotyczącym zmian aktywności dehydrogenazy alkoholowej oraz dehydrogenazy aldehydowej w przebiegu nowotworów płuc.

Byłam także współwykonawcą grantu badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt. „Analiza morfologiczno-czynnościowa narządu żucia w aspekcie rehabilitacji protetycznej pacjentów z morfologicznym starciem uzębienia”.

D. Doświadczenie zawodowe zdobyte w kraju i za granicą.

- **2013 r.** – uzyskanie specjalizacji z zakresu laboratoryjnej diagnostyki medycznej.
- **2008 r.** – szkolenie z dziedziny absorpcyjnej spektrometrii atomowej.
- **2007 - obecnie** – członek Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) oraz Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL). Uczestnictwo w zebraniach naukowo-szkoleniowych oraz konferencjach organizowanych przez Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej.
- **2007** – staż w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

E. Działalność dydaktyczna.

Od 2007 r. prowadzę ćwiczenia, seminaria i wykłady dla studentów III i IV roku Kierunku Analityka Medyczna Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB z zakresu Biochemii i Chemii Klinicznej. Od 2007 roku prowadzę także zajęcia fakultatywne dla studentów IV roku Analityki Medycznej z tematu „Biochemiczna diagnostyka chorób nerek”. Uczestniczę też w egzaminach praktycznych i teoretycznych studentów IV roku kierunku Analityka Medyczna. Ponadto prowadzę zajęcia dydaktyczne z zakresu gospodarki wodno-elektrolitowej oraz równowagi kwasowo-zasadowej w ramach przedmiotu Diagnostyka Laboratoryjna dla studentów III roku Wydziału Lekarskiego, a także dla studentów anglojęzycznych Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim. W latach 2007-2017 byłam również koordynatorem przedmiotu Laboratory Diagnostics dla studentów anglojęzycznych. Brałam też udział w opracowaniu materiałów dydaktycznych dla studentów nauczanych w języku polskim i angielskim. Ponadto prowadzę też zajęcia dydaktyczne dla kierunku Dietetyka, Pielęgniarstwo oraz Położnictwo z zakresu diagnostyki laboratoryjnej. Dodatkowo, realizuję przedmiot „Diagnostyka laboratoryjna w pracy psychodietetyka” na studiach podyplomowych z Psychodietetyki, na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Byłam recenzentem kilku, a także opiekunem i promotorem 7 prac magisterskich studentów Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB. W roku 2017 praca magisterska mgr Sary Julity Pączek, wykonana pod moim kierownictwem została wyróżniona przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych, II nagrodą w wydziałowym konkursie prac magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB. W 2014 r. byłam recenzentem w Ogólnopolskim Konkursie Prac Magisterskich i Doktorskich z dziedziny medycyny laboratoryjnej, organizowanym przez Fundację Rozwoju Diagnostyki Laboratoryjnej.

Jestem członkiem grupy roboczej Wydziałowego Zespołu do Spraw Zapewnienia i Doskonalenia Jakości Kształcenia na kierunku Analityka Medyczna a także Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB.

Od 2007 r. prowadzę ćwiczenia i wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych: „Postępy w diagnostyce laboratoryjnej” oraz „Badania laboratoryjne w stanach nagłych”. Jestem także kierownikiem czterech specjalizacji z zakresu laboratoryjnej diagnostyki medycznej.

W roku akademickim 2010/2011 uczestniczyłam w kursie z zakresu Pedagogiki i Dydaktyki, organizowanym przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, zakończonym certyfikatem.

W 2014 r. aktywnie uczestniczyłam w Podlaskim Festiwalu Nauki i Sztuki w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, wygłaszając wykład „Nie daj się wyprowadzić z równowagi... kwasowo-zasadowej” w II LO w Augustowie. W 2015 r. prowadziłam szkolenie dotyczące rozpoznawania stanów nagłych podczas 10. Białostockiego Międzynarodowego Kongresu dla Młodych Naukowców, natomiast w 2017 uczestniczyłam w organizacji III Ogólnopolskich Symulacji Diagnostycznych.

F. Działalność organizacyjna oraz zawodowa związana z posiadaną specjalizacją medyczną.

W 2006 roku ukończyłam studia magisterskie na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Białymstoku, uzyskując dyplom magistra analityki medycznej, następnie w 2007 roku rozpoczęłam staż w Zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku na etacie młodszego

asystenta. W październiku 2007 roku rozpoczęłam pracę na etacie asystenta w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej UMB oraz w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym, gdzie od 2013 r. pracuję jako starszy asystent w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej. W latach 2008-2013 realizowałam program specjalizacji z zakresu laboratoryjnej diagnostyki medycznej pod kierownictwem dr hab. n. med. Sławomira Ławickiego i po zdaniu państwowego egzaminu w 2013 r., uzyskałam tytuł specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki medycznej. W 2014 roku dostałam awans na stanowisko adiunkta w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Obecnie jestem opiekunem 4. specjalizacji z zakresu laboratoryjnej diagnostyki medycznej.

Brałam udział w naukowych zjazdach krajowych i zagranicznych, m. in. Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej oraz Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej, zaś streszczenia z moich badań były publikowane w czasopismach naukowych i materiałach zjazdowych wielu konferencji zagranicznych. Ponadto uczestniczę w comiesięcznych zebraniach naukowo-szkoleniowych Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, zdobywając kolejne punkty edukacyjne.

G. Działalność ekspercka

Jako współautor wielu prac naukowych, dokonywałam recenzji publikacji dla renomowanych czasopism o zasięgu międzynarodowym, tj.: *Biomolecules*, *Clinical and Experimental Hepatology*, *Oncology Letters*, *Dove Medical Press* oraz *Journal of Clinical Rheumatology*. Byłam też recenzentem kilku oryginalnych prac magisterskich studentów Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

H. Nagrody i wyróżnienia.

- Zespołowa Nagroda Naukowa I Stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2008/2009
- Zespołowa Nagroda Naukowa II Stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2009/2010
- Zespołowa Nagroda Naukowa II Stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2010/2011
- Zespołowa Nagroda Naukowa I Stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu

Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2011/2012

- Nagroda Naukowa I Stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku 2013
- Nagroda Naukowa II Stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku 2015
- Nagroda Naukowa I Stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe w roku 2016