

Załącznik nr 3 do postępowania habilitacyjnego

AUTOREFERAT

**„Produkty zaawansowanej glikacji w różnego
rodzaju zaburzeniach metabolicznych”**

Dr n. med. Aleksandra Kuzan

Wrocław, 2025

1. Imię i nazwisko: **Aleksandra Kuzan**

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

2016 doktor nauk medycznych, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Tytuł rozprawy: „Charakterystyka wybranych czynników i wskaźników biologicznych, mających udział w degradacji biostruktury ścian naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy”, promotor: prof. dr hab. Andrzej Gamian; praca została wyróżniona.

2010 magister biotechnologii ze specjalnością biotechnologia medyczna, Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego. Tytuł pracy: „Udział cytoplazmatycznych izoform aktyny w procesie migracji”, promotor: dr Dorota Nowak.

2008 licencjat biotechnologii, Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego. Tytuł pracy: „Tymozyna β - rola w patologii komórki”, promotor: dr Dorota Nowak.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

2024.02-	Politechnika Wrocławska, Katedra Nauk Przedklinicznych, Farmakologii i Diagnostyki Medycznej;
2020.05-2022.09	Centrum Patologii Molekularnej Cellgen, staż/ współpraca naukowo-badawcza;
2017.10-2024.02	Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej, adiunkt;
2015.06- 2015.08, 2016.09- 2017.09	Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej, starszy technik;
2013.04- 2014.01	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo- Rozwojowy, asystent przy realizacji projektu WROVASC Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej;
2010.08- 2012.12	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo- Rozwojowy, młodszy asystent przy realizacji projektu WROVASC Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej;

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Tytuł osiągnięcia naukowego: „Produkty zaawansowanej glikacji w różnego rodzaju zaburzeniach metabolicznych”

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. Indyk D, Bronowicka-Szydełko A, Gamian A, **Kuzan A**. Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes. Sci Rep. 2021 Jun 24;11(1):13264. doi: 10.1038/s41598-021-92630-0. PMID: 34168187; PMCID: PMC8225908.
IF: 4,997, pkt MNiSW/MEiN: 140
2. **Kuzan A**, Kozak-Sykała A, Fiedorowicz A, Kałas W, Strządała L, Gamian A. Advanced Glycation End-Products in Blood Serum-Novel Ischemic Stroke Risk Factors? Implication for Diabetic Patients. J Clin Med. 2024 Jan 13;13(2):443. doi: 10.3390/jcm13020443. PMID: 38256577; PMCID: PMC10816329.
IF: 3,9, pkt MNiSW/MEiN: 140
3. **Kuzan A**, Maksymowicz K, Królewicz E, Lindner-Pawłowicz K, Zatyka P, Wojnicz P, Nowaczyński M, Słomczyński A, Sobieszczańska M. Association between Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2 and Metabolic and Renal Diseases in a Geriatric Population: A Pilot Study. J Clin Med. 2023 Dec 7;12(24):7544. doi: 10.3390/jcm12247544. PMID: 38137613; PMCID: PMC10744026.
IF: 3,9, pkt MNiSW/MEiN: 140
4. **Kuzan A**, Królewicz E, Nowakowska K, Stach K, Kaliszewski K, Domosławski P, Kotyra Ł, Gamian A, Kustrzeba-Wójcicka I. Contribution of Glycation and Oxidative Stress to Thyroid Gland Pathology-A Pilot Study. Biomolecules. 2021 Apr 10;11(4):557. doi: 10.3390/biom11040557. PMID: 33920190; PMCID: PMC8069218.
IF: 6,064, pkt MNiSW/MEiN: 100

5. **Kuzan A**, Rewak-Soroczyńska J, Kardach M, Królewicz E, Kaliszewski K, Wigłusz R. Multi-element analysis of metals in human pathological and unchanged thyroid glands - pilot study. *Thyroid Res.* 2024 May 20;17(1):11. doi: 10.1186/s13044-024-00197-5. PMID: 38764091; PMCID: PMC11103985.
IF: 2,2, pkt MNiSW/MEiN: 100

Łączny Impact Factor publikacji wchodzących w skład cyklu: **21,057**

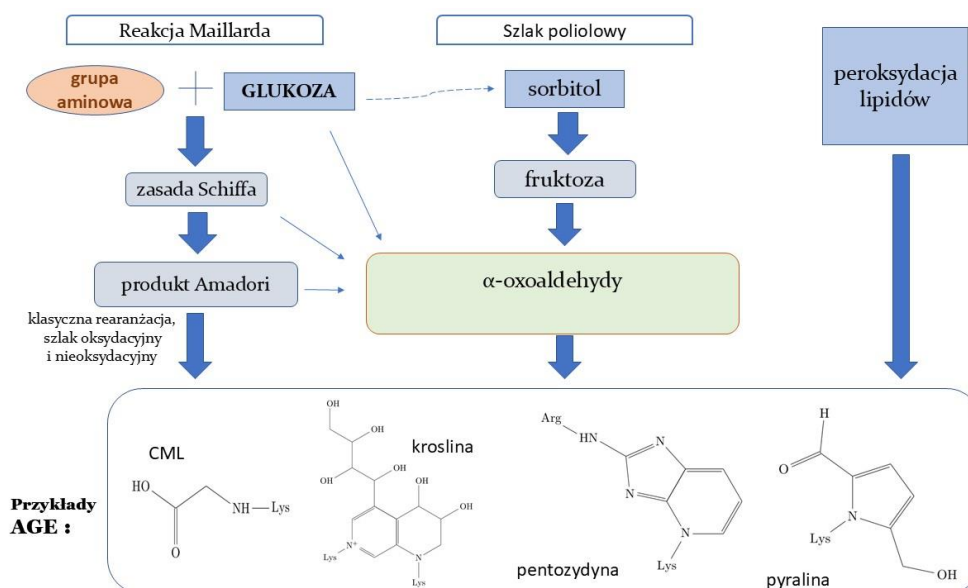
Suma liczby punktów MNiSW/MEiN publikacji wchodzących w skład cyklu: **620**

Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników:

Wstęp

Produkty zaawansowanej glikacji (ang. *advanced glycation end-products*, AGEs) to związki powstające w wyniku nieenzymatycznej reakcji między cukrami redukującymi a białkami lub lipidami. Proces ten, nazywany glikacją, prowadzi do modyfikacji struktury i funkcji białek, co może mieć szerokie konsekwencje dla zdrowia (Kuzan, 2021).

Powstawanie AGEs jest wieloetapowe. Najbardziej typową drogą powstawania AGEs jest reakcja Maillarda. W pierwszym etapie cukier redukujący (najczęściej monosacharyd, ale może to być również disacharyd) lub aldehyd o niskiej masie cząsteczkowej, reaguje z grupą NH₂ aminokwasu, lipidu lub DNA, tworząc szybko i odwracalnie zasadę Schiffa. Następnie zasada ta przekształca się w bardziej stabilny związek Amadori, który często ulega kaskadzie innych reakcji, zwłaszcza utleniania, prowadząc do powstania reaktywnych dikarbonyli. Alternatywnie AGEs mogą powstawać również na drodze szlaku poliolowego, podczas peroksydacji lipidów i reakcji Michaela (Bronowicka-Szydełko, Madziarska, et al., 2024; Hellwig et al., 2024; Kuzan, 2021). Uproszczony schemat powstawania AGEs przedstawiono na ryc. 1.



Ryc. 1. Szlaki powstawania AGE, w tym szlak Maillarda, szlak polioliowy i szlak peroksydacji lipidów. Pokazano również wzory strukturalne najpowszechniejszych typów AGE; zastosowane skróty: AGE, produkt końcowy zaawansowanej glikacji; CML, karboksymetylizyna (Kuzan, 2021).

Produkty AGEs są bardzo różnorodną grupą związków pod względem struktury i właściwości. AGEs mogą występować w postaci adduktów lub wiązań krzyżowych w obrębie białek lub między nimi. Wyróżnia się wśród nich fluorescencyjne struktury usieciowane, takie jak pentozydyna i kroslina, związki fluorescencyjne nieusieciowane, na przykład argopirymidyna, związki niefluorescencyjne usieciowane, na przykład dimer lizyny pochodzący z glioksylu (ang. *glyoxyl-derived lysine dimer*, GOLD), dimer metyloglioksalu-lizyny (ang. *methylglyoxal-lysine dimer*, MOLD) oraz niefluorescencyjne nieusieciowane addukty, takie jak N ϵ -(karboksymetylo)lizyna (ang. *N ϵ -carboxymethyllysine*, CML), N ϵ -(karboksyetylo)lizyna (ang. *N ϵ -(1-Carboxyethyl)-L-lysine*, CEL) i pyralina (Bronowicka-Szydełko, Gostomska-Pampuch, et al., 2024; Kuzan, 2021; Twarda-Clapa et al., 2022).

Produkty glikacji są ligandami dla wielu receptorów, z których najważniejsze wydają się być: receptor dla produktów zaawansowanej glikacji (ang. *receptor for advanced glycation end products*, RAGE), receptory zmiataczy klasy A (ang. *scavenger receptors class A*, SR-A; synonimy: MSR1, SCARA1, receptor makrofagów acetylowanych LDL I i II, receptor klasy A zmiataczy członka 1) i klasy B, typ I (SR-BI; synonimy: SCARB1, CD36L1; SRB1; CLA1; receptor kolagenu typu I receptor trombospondyny podobny do 1; CD36 i LIMPII analogiczny do 1), receptor utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości podobny do lektyny 1 (ang. *lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1*, LOX-1) i galektyna 3 (GAL3) (Kuzan et al., 2022).

Wśród w/w receptorów na wyróżnienie zasługuje RAGE. Jest to powierzchniowy receptor wiążący AGEs, ekspresjonowany na hepatocytach, fagocytach, komórkach śródbłonna, mięśniach gładkich, a także na komórkach układu nerwowego, który inicjuje kaskadę sygnałową prowadzącą do aktywacji zapalnych czynników transkrypcyjnych, takich jak NFκB. Powiązanie AGEs z RAGE powoduje wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS), aktywację procesów zapalnych i ekspresję białek adhezyjnych (np. ICAM-1, VCAM-1), co sprzyja tworzeniu się stanów zapalnych i uszkodzeń śródbłonna (Indyk et al., 2021; Kuzan, 2021). Postuluje się, że wzrost ekspresji receptora RAGE jest stymulowany przez zwiększone stężenie AGEs, stanowiąc niebezpieczną metaboliczną pętlę sprzężenia zwrotnego dodatniego. Im więcej AGEs, tym większa ekspresja RAGE i ciągła stymulacja komórek, a w konsekwencji nieodwracalne uszkodzenia tkanek. Proces ten ma miejsce w stanach patologicznych, w tym reakcjach immunologicznych, powikłaniach cukrzycowych, rozroście komórek nowotworowych (Indyk et al., 2021; Yang et al., 2024).

W ustroju funkcjonuje również rozpuszczalna forma RAGE (ang. *soluble RAGE*, sRAGE). Jest to skrócona forma białka krążąca w osoczu krwi, konkurująca o ligandy, dzięki czemu ma właściwości odwracające działanie RAGE, czyli przeciwzapalne (Kuzan et al., 2022).

Oto kilka kluczowych zagadnień dotyczących roli AGEs i ich receptorów w kontekście biochemii lekarskiej, diagnostyki laboratoryjnej i ogólnie pojętych nauk medycznych oraz biologicznych nauk podstawowych:

Patogeneza chorób metabolicznych: Postuluje się, że AGEs mogą wpływać na rozwój i progresję chorób metabolicznych poprzez różne mechanizmy. Przykładowo, w cukrzycy wysoki poziom glukozy we krwi sprzyja tworzeniu się AGEs, które mogą uszkadzać ściany naczyń krwionośnych, prowadząc do powikłań naczyniowych. W miażdżycy AGEs mogą przyczyniać się do sztywności naczyń i powstawania blaszek miażdżycowych (Hellwig et al., 2024; Kuzan, 2021; Liu et al., 2023; Yang et al., 2024).

Stan zapalny i stres oksydacyjny: AGEs mogą wiązać się z receptorami na powierzchni komórek, min. z RAGE, co prowadzi do zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu i cytokin prozapalnych, co może powodować stan zapalny i stres oksydacyjny, pogarszając stan metaboliczny pacjenta (Dobi et al., 2021; Liu et al., 2023; Shen et al., 2024; Twarda-Clapa et al., 2022).

Markery diagnostyczne i prognostyczne: Poziom AGEs we krwi oraz ich akumulacja w tkankach mogą służyć jako biomarkery chorób metabolicznych. Postuluje się, że wyższe stężenia AGEs są związane z gorszym rokowaniem w cukrzycy, w tym z większym ryzykiem powikłań naczyniowych i neuropatii. Pomiar poziomu AGEs może pomóc w ocenie ryzyka i

monitorowaniu skuteczności leczenia. Aktualnie w rutynowej diagnostyce funkcjonuje tylko jeden marker glikacji – glikowana hemoglobina (HbA1c), który *de facto* nie jest produktem zaawansowanej glikacji, a produktem wczesnych etapów glikacji. Wnioskuje się stąd, że istotnym celem naukowym powinno być dążenie do opracowania wiarygodnych markerów odzwierciedlających istotny poziom AGEs (Atzeni et al., 2022; Ghosh et al., 2014; Muir et al., 2021; Podolakova et al., 2022; Rabbani & Thornalley, 2021; Twarda-Clapa et al., 2022).

Interwencje terapeutyczne: Redukcja poziomu AGEs może być potencjalnym celem terapeutycznym w leczeniu chorób metabolicznych. Strategie takie jak dieta niskoglikemiczna, antyoksydanty oraz inhibitory tworzenia AGEs mogą pomóc w ograniczeniu ich szkodliwego wpływu (Hellwig et al., 2024; Sun et al., 2024; Uceda et al., 2024).

Reasumując, dostępna literatura przedmiotu pozwala stwierdzić, że produkty zaawansowanej glikacji mogą stanowić bardzo istotny element w zrozumieniu patogenezy chorób metabolicznych. Ich potencjalna rola jako markerów diagnostycznych i celów terapeutycznych może otwierać nowe możliwości w zapobieganiu i leczeniu tych schorzeń. Badania nad AGEs są kluczowe dla rozwijania bardziej efektywnych strategii medycznych, które mogą poprawić jakość życia pacjentów z chorobami metabolicznymi.

Celem cyklu była analiza zawartości produktów zaawansowanej glikacji w różnego rodzaju materiale biologicznym, pochodzącym od osób z zaburzeniami metabolicznymi – od osób z cukrzycą, z miażdżycą, w tym z udarem, a także z chorobami tarczycy. Cel zakładał wysnucie wniosków praktycznych dotyczących udziału AGEs w patomechanizmie zaburzeń metabolicznych, a także wstępne oszacowanie wartości diagnostycznej tych analitów w miażdżycy, cukrzycy i innych chorobach którym towarzyszy rozwój stanu zapalnego, szczególnie chorób tarczycy.

Materiałem badawczym, jaki posłużył do osiągnięcia zakładanych celów były próbki biologiczne uzyskiwane od różnych grup pacjentów:

- (1) surowica krwi pacjentów leczonych na Oddziale Angiologii, Diabetologii i Nadciśnienia Tętniczego Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu,
- (2) surowica krwi osób z rozpoznaniem udaru oraz innych pacjentów neurologicznych, leczonych na Oddziale Neurologii i Udaru Mózgu Szpitala w Przeworsku,

- (3) surowica krwi pacjentów leczonych w Klinice Geriatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,
- (4) wycinki tarczyc i surowica krwi pacjentów z rozpoznaniem chorób tarczycy: wola guzowatego, raka brodawkowatego, raka płaskonabłonkowego i gruczolaka, leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Metodologia mająca umożliwić osiągnięcie zakładanych celów opierała się na różnorodnych metodach analitycznych, głównie immunoenzymatycznych, fluorymetrycznych oraz na wykorzystaniu spektrometrii emisyjnej ze wzbudzeniem w indukcyjnie sprzężonej plazmie (ang. *Inductively Coupled Plasma - Optical Emission Spectrometers*, ICP-OES).

Szczególnie istotną i unikalną częścią metodologii jest immunochemiczna część z wykorzystaniem niekomercyjnych przeciwciał rozpoznających produkty glikacji powstałe w oparciu o dwucukier melibiozę. Produkty glikacji pochodzące z reakcji melibiozy z białkami (*mel-derived AGE*, MAGE) zostały po raz pierwszy opisane szerzej w literaturze w 2021 (Staniszewska et al., 2021). Podczas gdy MAGE jest syntetycznym produktem utworzonym w warunkach bezwodnych przy użyciu reaktora mikrofalowego, dzięki przeciwciałom anti-MAGE, możliwym było wykazanie obecności analogu MAGE w tkankach ludzkich; antygen ten nazwano AGE10 (Bronowicka-Szydełko, Madziarska, et al., 2024).

Wyniki i wnioski z przeprowadzonych badań scharakteryzowano w opisie poszczególnych publikacji poniżej.

Omówienie pracy 1: Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes (A. Kuzan ostatnim autorem)

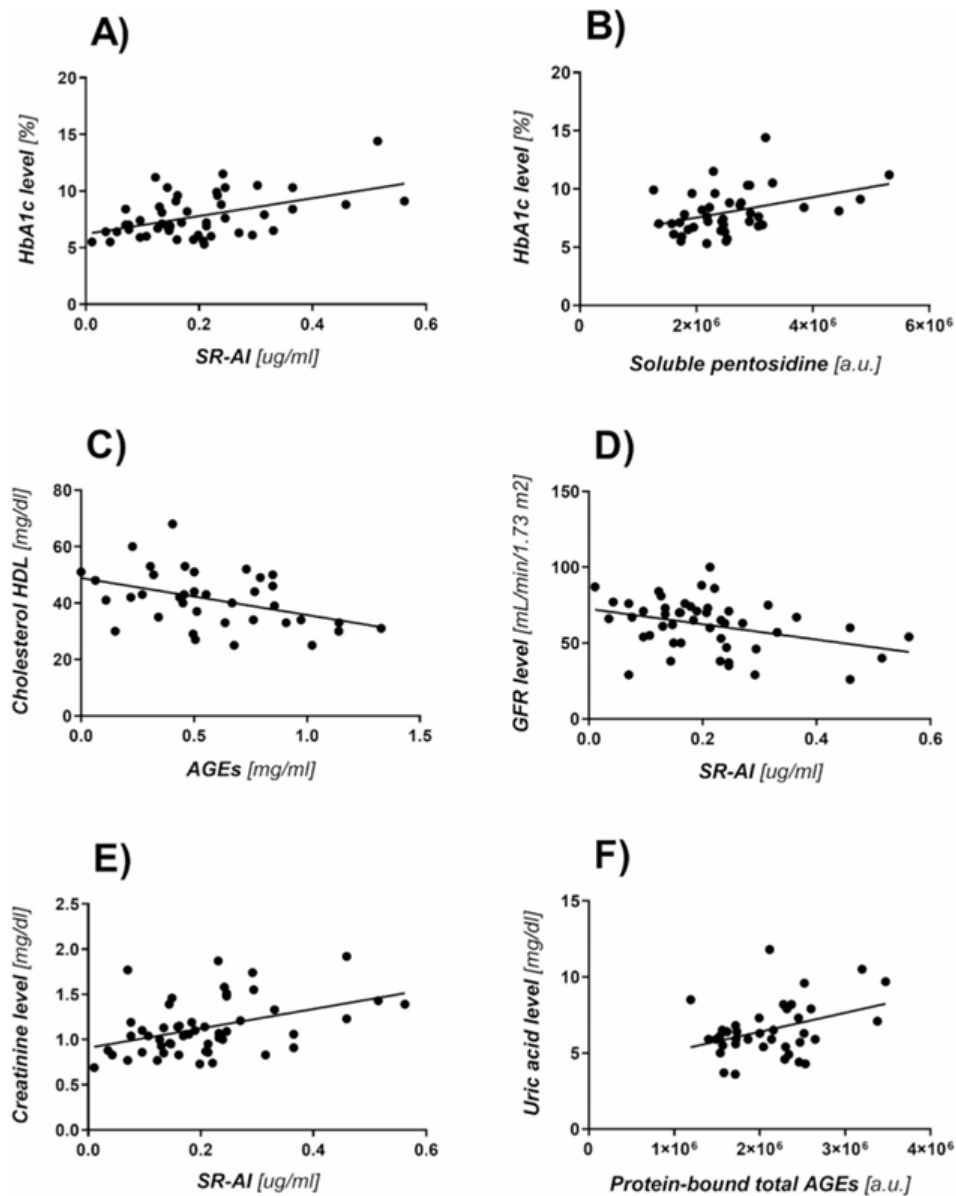
Projekt miał na celu weryfikację tezy, że istnieje związek między cukrzycą, jej powikłaniami oraz chorobami układu krążenia, a zwiększoną zawartością końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGEs) i ich receptorów w surowicy krwi pacjentów. Stężenie różnych AGEs i ich receptorów określono metodami ELISA oraz spektrofluorymetrycznymi. Analizowanymi analitami z grupy produktów glikacji były AGE10, pentozydyna oraz pula fluorescencyjnych AGEs. W kwestii receptorów skupiono się na dwóch grupach receptorów AGEs: receptorach zmiatających klasy A i B (SR-A i SR-B) oraz RAGE. Na uwagę zasługuje

fakt, że oprócz zestawu dla SR-BI nie stosowano tu komercyjnych zestawów ELISA, a konstruowano doświadczenia dobierając odpowiednie przeciwciała i optymalizując warunki testu. W efekcie do analizy zawartości AGE10 wykonano dwa testy immunoenzymatyczne na podłożu stałym – test kompetencyjny oraz test pośredni, z trawieniem próbek proteinazą dla pomiaru całkowitego AGE10 w próbce i bez trawienia dla pomiaru dostępnych na powierzchni cząsteczek antygenów AGE10; a także pomiar fluorescencyjnych AGEs w 6 wariantach: (a) AGEs całkowite, (b) AGEs niskocząsteczkowe, rozpuszczalne, (c) AGEs związane z białkami, (d) pentozydyna całkowita, (e) pentozydyna rozpuszczalna oraz (f) pentozydyna związana z białkami.

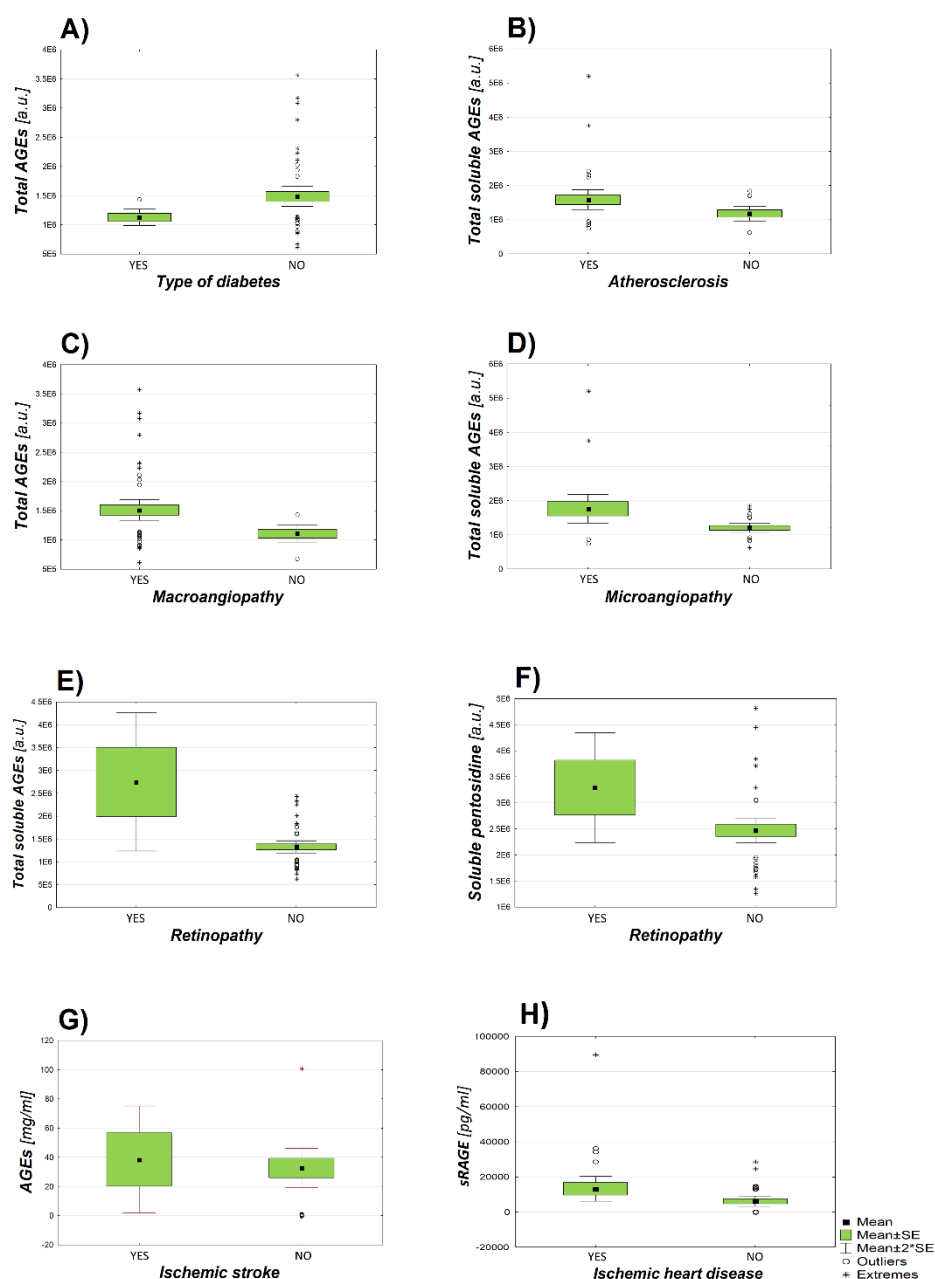
Analizowano również wpływ leków takich jak metformina, sulfonilomocznik, akarboza, aspiryna i kłopidogrel na zawartość AGEs i ich receptorów.

Badania wykazały istotne korelacje między poziomami zaawansowanych produktów glikacji a stężeniami ich receptorów w surowicy pacjentów. Obserwowano zależności między stężeniem receptorów SR-BI a całkowitymi AGEs związanymi z białkami ($p = 0,0493$, $r = 0,3052$), pomiędzy SR-BI a pentozydynam związaną z białkami ($p = 0,0481$, $r = 0,3068$) oraz pomiędzy sRAGE a pentozydynam w całej analizowanej próbce ($p = 0,0094$, $r = 0,3675$). Wykazano także korelacje między poziomem HbA1c a zawartością SR-AI ($p = 0,0005$, $r = 0,4828$, ryc. 2 panel A) oraz fluorescencją pentozydyny ($p = 0,0098$, $r = 0,3941$, ryc. 2 panel B).

W analizie wykazano również związki między stężeniem HDL a zawartością AGE10 ($p = 0,0093$, $r = -0,4220$, ryc. 2, panel C), ciśnieniem krwi a AGE10 ($p = 0,0463$, $r = 0,4105$), wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) a zawartością SR-AI ($p = 0,0132$, $r = -0,3553$, ryc. 2 panel D) oraz poziomem kreatyniny a SR-AI ($p = 0,0023$, $r = 0,4292$, ryc. 2 panel E). Stwierdzono ponadto znaczące różnice w poziomach AGEs między grupami pacjentów w zależności od typu cukrzycy ($p = 0,008$), obecności miażdżycy ($p = 0,031$), makroangiopatii ($p = 0,001$), mikroangiopatii ($p = 0,017$), retinopatii ($p = 0,003$) (Ryc. 3, panele A-E). Poziom AGE10 był statystycznie wyższy w przypadku pacjentów z udarem niedokrwinnym ($p = 0,006$), a poziom sRAGE był wyższy u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca ($p = 0,042$) (ryc. 3, panele G-H).



Ryc. 2. Wykresy wybranych korelacji pomiędzy analitami związanymi z glikacją. (A) między poziomem HbA1c a stężeniem SR-AI w próbkach; (B) między poziomem HbA1c a fluorescencją rozpuszczalnej pentozydyny; (C) między stężeniem HDL a zawartością AGE10 w próbkach trawionych proteinazą K; (D) między SR-AI a GFR; (E) między SR-AI a kreatyniną; (F) między stężeniem kwasu moczowego a wartością fluorescencji całkowitych AGEs związanych z białkiem w próbkach surowicy.



Ryc. 3. Wykresy zależności zawartości różnych form AGEs lub sRAGE w próbkach surowic i występowania powikłań cukrzycowych u pacjentów. (A) Zależność całkowitej fluorescencji AGEs od rodzaju cukrzycy; „Yes” oznaczono jako cukrzycę typu 1, „No” oznaczono jako cukrzycę typu 2; (B) Zależność całkowitej fluorescencji rozpuszczalnych AGEs od występowania miażdżycy; (C) Zależność całkowitej fluorescencji AGEs od występowania makroangiopatii; (D) Zależność całkowitej fluorescencji rozpuszczalnych AGEs od występowania mikroangiopatii; (E) Zależność całkowitej fluorescencji rozpuszczalnych AGEs od występowania retinopatii; (F) Zależność fluorescencji rozpuszczalnej pentozydyny od występowania retinopatii; (G) Zależność stężenia AGE 10 od występowania udaru niedokrwinnego; (H) Zależność stężenia receptorów sRAGE od występowania choroby niedokrwiennej serca.

Zaobserwowano również istotne zależności między stosowaniem leków a poziomami AGEs i ich receptorów. Przykładowo, przyjmowanie metforminy wiązało się z niższą zawartością SR-

AI ($p = 0,006$), a pochodnych sulfonilomocznika z niższym poziomem sRAGE ($p = 0,048$). Wartość fluorescencji pentozydyny i całkowitych rozpuszczalnych AGEs była wyższa w związku z przyjmowaniem akabrozy ($p = 0,013$). Dodatkowo, stosowanie kłopidogrelu wykazuje związek z poziomem AGE10 w próbkach trawionych proteinazą K ($p = 0,036$) oraz fluorescencją pentozydyny związanej z białkami ($p = 0,004$), a także całkowitymi AGEs związanymi z białkami ($p = 0,046$). Przyjmowanie aspiryny wiąże się z niższą fluorescencją całkowitych AGEs ($p = 0,007$).

Na podstawie wyników badań wyciągnięto wnioski, że AGEs odgrywają istotną rolę w patomechanizmie cukrzycy oraz innych pokrewnych chorób metabolicznych. Stężenie tych produktów może stanowić ważny marker diagnostyczny, przydatny w monitorowaniu postępu choroby i skuteczności terapii. Wyniki wskazują również na potencjał terapeutyczny inhibitorów AGEs w leczeniu powikłań sercowo-naczyniowych związanych z cukrzycą.

Podsumowując, praca podkreśla znaczenie monitorowania poziomów AGEs i ich receptorów jako narzędzia diagnostycznego oraz obiecującego celu terapeutycznego w leczeniu cukrzycy, szczególnie typu 2 i jej powikłań.

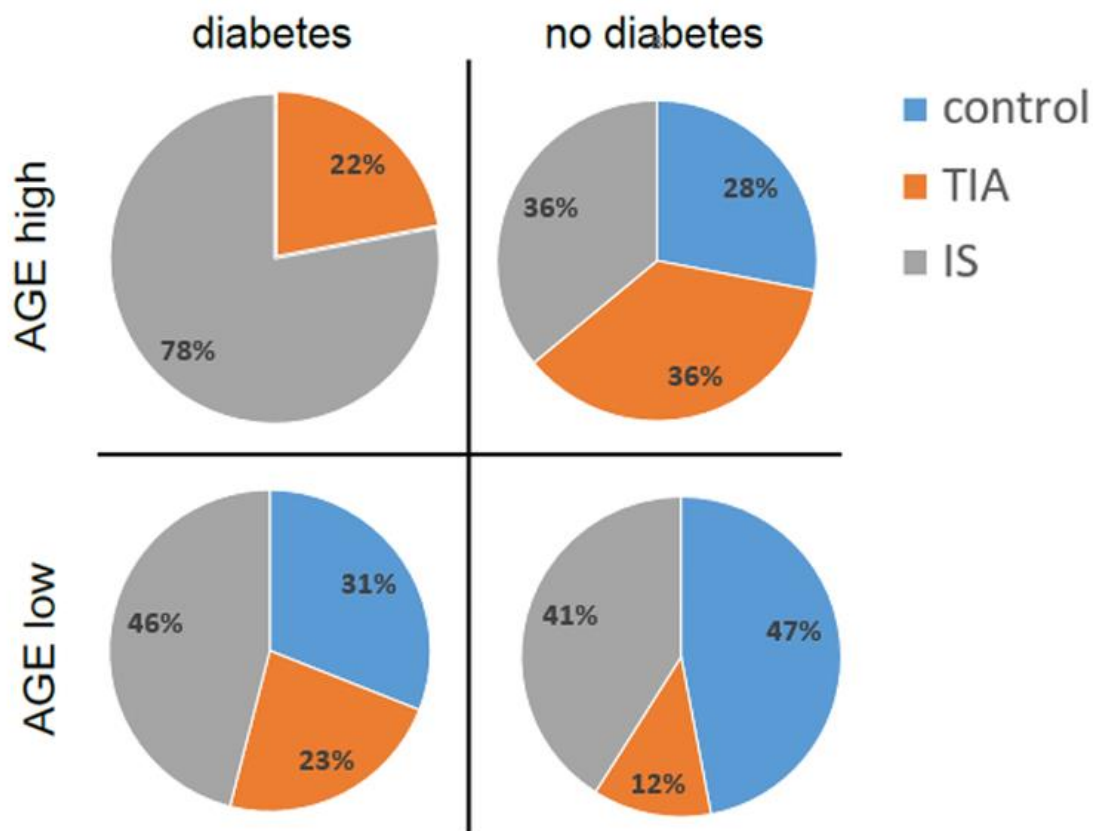
Omówienie pracy 2: Advanced glycation end-products in blood serum – novel ischemic stroke risk factors? Implication for diabetic patients (A. Kuzan pierwszym autorem)

Jest to duga z cyklu prac, która podejmuje temat udziału produktów glikacji, konkretnie MAGE/AGE10 w patomechanizmie rozwoju komplikacji naczyniowych powstałych najczęściej w przebiegu rozwijającej się miażdżycy i/lub cukrzycy. Cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy, która z kolei może prowadzić do udaru, stąd koncepcja objęcia badaniem grupy pacjentów z rozpoznaniem udaru leczonych na Oddziale Neurologii i Udaru Mózgu Szpitala w Przeworsku.

Udar niedokrwienny mózgu jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności u dorosłych. Ważnym sygnałem wystąpienia ciężkiego udaru niedokrwiennego mózgu jest przejściowy atak mózgu (TIA), czyli krótkotrwała okluzja żylna, nieprowadząca do trwałych deficytów neurologicznych. Zarówno ciężki udar niedokrwienny, jak i przemijający atak mózgu (TIA) mają te same czynniki ryzyka, wśród których najczęstsze są nadciśnienie, hiperlipidemia i cukrzyca. Stale poszukuje się nowych predyktorów incydentów niedokrwiennych, ponieważ zwiększają one świadomość pacjentów i ich lekarzy na temat wystąpienia udaru.

W niniejszym badaniu porównano poziomy AGE10 w surowicy krwi u pacjentów neurologicznych, ale bez zdarzenia naczyniowo-mózgowego (n=24), u chorych z TIA (n=17) i ciężkim udarem niedokrwinnym mózgu (n=35). Stwierdzono, że dwukrotnie więcej osób z TIA lub ciężkim udarem miało wysokie stężenie AGE10 w surowicy w porównaniu z pacjentami z innymi schorzeniami neurologicznymi (odpowiednio $\chi^2=8,2$, $p=0,004$; $\chi^2=8,0$, $p=0,005$). Ponadto ryzyko incydentu niedokrwinnego istotnie wzrosło u osób z wyższym poziomem AGE10 we krwi (OR=6,5, CI95%: 1,7 – 24,8; OR=4,7, CI95%: 1,5 – 14,5, dla osób z TIA i udarem mózgu, odpowiednio). U wszystkich pacjentów z cukrzycą włączonych do badań, u których stwierdzono wysoką zawartość AGE10, wystąpił albo ciężki udar niedokrwiny mózgu, albo TIA. Z kolei w grupie uczestników z wysokim poziomem AGE10, ale bez cukrzycy, u ponad jednej czwartej osób nie wystąpił incydent naczyniowo-mózgowy. Chociaż cukrzyca sama w sobie jest czynnikiem predysponującym do udaru niedokrwinnego, około jedna trzecia pacjentów z cukrzycą z niskim stężeniem AGE10 nie cierpi na niedokrwienie mózgu. Graficznie wyniki te przedstawiono na ryc. 4. Co więcej, odkryto, że zawartość AGE10 we krwi miała również wpływ na wyniki uczestników z ciężkim udarem. Zatem u pacjentów z wysokim poziomem AGE10 w surowicy krwi występował wyższy stopień niepełnosprawności oceniany w skali NIHSS ($r=0,35$, $p=0,04$).

Podsumowując, wnioskuje się, że stężenie AGE10 w surowicy krwi można uznać za nowy potencjalny biomarker ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu. Szczególnie narażeni na wystąpienie incydentów naczyniowo-mózgowych są pacjenci chorzy na cukrzycę, u których stwierdza się wysoki poziom AGE10 w surowicy krwi. Wysokie stężenie AGE10 w surowicy krwi jest także niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów po udarze niedokrwinnym mózgu.



Ryc. 4. Podział pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi innymi niż udar (ctrl), TIA i ciężkim udarem (IS) na grupy charakteryzujące się wysokimi i niskimi stężeniami AGE10 w surowicy, a także obecnością lub brakiem cukrzycy. Punkt odcięcia dla zdefiniowania niskich/wysokich AGE wynosi 1000 µg/ml.

Omówienie pracy 3: Association between leukocyte cell-derived chemotaxin 2 and metabolic and renal diseases in a geriatric population: a pilot study (A. Kuzan pierwszym autorem)

W niniejszej publikacji podjęto próbę przeanalizowania zależności biochemicznych między parametrami związanymi z glikacją a cukrzycą i miażdżycą, tym razem na grupie ogólnej, narażonej z racji wieku na rozwój chorób metabolicznych.

Materiałem badanym były surowice osób z populacji geriatrycznej, hospitalizowanych w Klinice Geriatrii, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (n=79). Analizowano zależności jakie można zaobserwować między chemotaksyną 2 pochodząca z leukocytów (ang. *Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2*, LECT2) a parametrami związanymi z glikacją, między innymi z glikowaną hemoglobina, poziomem fluoryzujących produktów zaawansowanej glikacji (AGEs) oraz zawartością receptorów dla AGEs z grupy RAGE i receptorów zmiatających –

SRA i SRB, a także z innymi parametrami biochemicznymi często zaburzonymi w przypadku starczych chorób metabolicznych, jak poziomem cholesterolu, lipoprotein, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, EGFR) itd.

We wcześniejszej pracy (Kuzan et al., 2022) w tej grupie badanej zespół A. Kuzan zidentyfikował między innymi następujące korelacje: sRAGE korelujące z triglicerydami ($r = 0,47$, $p = 0,009$), sRAGE z SR-BI ($r = 0,47$, $p = 0,013$), SR-BI z LOX-1 ($r = 0,31$, $p = 0,013$) i SR-BI z HDL ($r = -0,30$, $p = 0,02$). Wykazano, że zawartość pentozydyny i reaktywnych wolnych amin jest istotnie wyższa u pacjentów w podeszłym wieku z chorobą niedokrwienną serca. Pentozydyna jest również istotnie wyższa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Poziom malondialdehydu okazał się wyższy u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie byli leczeni insuliną lub metforminą, niż u pacjentów leczonych obydwoma lekami ($p = 0,052$). Stwierdzono, że GAL3 jest niższy zarówno u osób bez cukrzycy, jak i u diabetyków leczonych metforminą ($p = 0,005$). Poziom LOX-1 był wyższy u diabetyków nieleczonych metforminą ani insuliną, a najniższy u diabetyków leczonych zarówno insuliną, jak i metforminą, przy czym metformina powodowała zmniejszenie poziomów LOX-1 ($p = 0,039$). Niniejsze wyniki były podstawą do dyskusji na temat wartości diagnostycznej LOX-1 i GAL3 w praktyce klinicznej u geriatrycznych pacjentów z cukrzycą, a także dają podstawy do wnioskowania o korzyściach terapeutycznych leczenia insuliną i metforminą (Kuzan et al., 2022).

Wśród wielu zależności jakie opisano w omawianej publikacji, podkreśla się tu te dotyczące glikacji. Zaobserwowano między innymi stosunkowo wysoką ($r \sim 0.8$, $p < 0.05$) dodatnią korelację między SRA a LECT-2. Związek z SR-A, czyli białkiem wiążącym zarówno LDL jak i AGEs, a więc będącym punktem wspólnym metabolizmu tłuszczów i cukrów, sugeruje współudział w aterogenezie i/lub patologii cukrzycowej.

Przesłanką za tym, że LECT-2 jest zaangażowany w rozwój cukrzycy było odkrycie, że delecja genu *Lect2* u myszy poprawia obwodowy pobór glukozy do tkanek. Generalnie stwierdzono, że zarówno w przypadku myszy, jak i ludzi, surowicze stężenia LECT2 są zwiększone w przypadku cukrzycy insulinoopornej (Meex & Watt, 2017).

W niniejszym projekcie nie zaobserwowano zależności między LECT-2 a żadnym parametrem związanym bezpośrednio z cukrzycą (HbA1c, glikemia, obecność insulinooporności). Białko SR-A, którego stężenie koreluje w niniejszej pracy z LECT-2 jednak pośrednio jest związane z cukrzycą, ponieważ jest receptorem, który może wiązać produkty zaawansowanej glikacji. Jest powszechnie wiadomo, że zawyżenie poziomu AGEs wynika najczęściej z hiperglikemii, ponieważ podwyższony poziom cukru powoduje dobre warunki do glikooksydacji, glikacji i

stresu oksydacyjnego. SR-A ma szeroki wachlarz ligandów i oprócz AGEs wiąże również LDL, tym samym stając się metabolitem stojącym na skrzyżowaniu metabolizmu lipidów i cukrów. Okrycie relacji SR-A – LECT-2 można więc traktować jako odkrycie kolejnego wspólnego mianownika dla cukrzycy i miażdżycy.

Omówienie pracy 4: Contribution of glycation and oxidative stress to thyroid gland pathology – a pilot study (A. Kuzan pierwszym autorem)

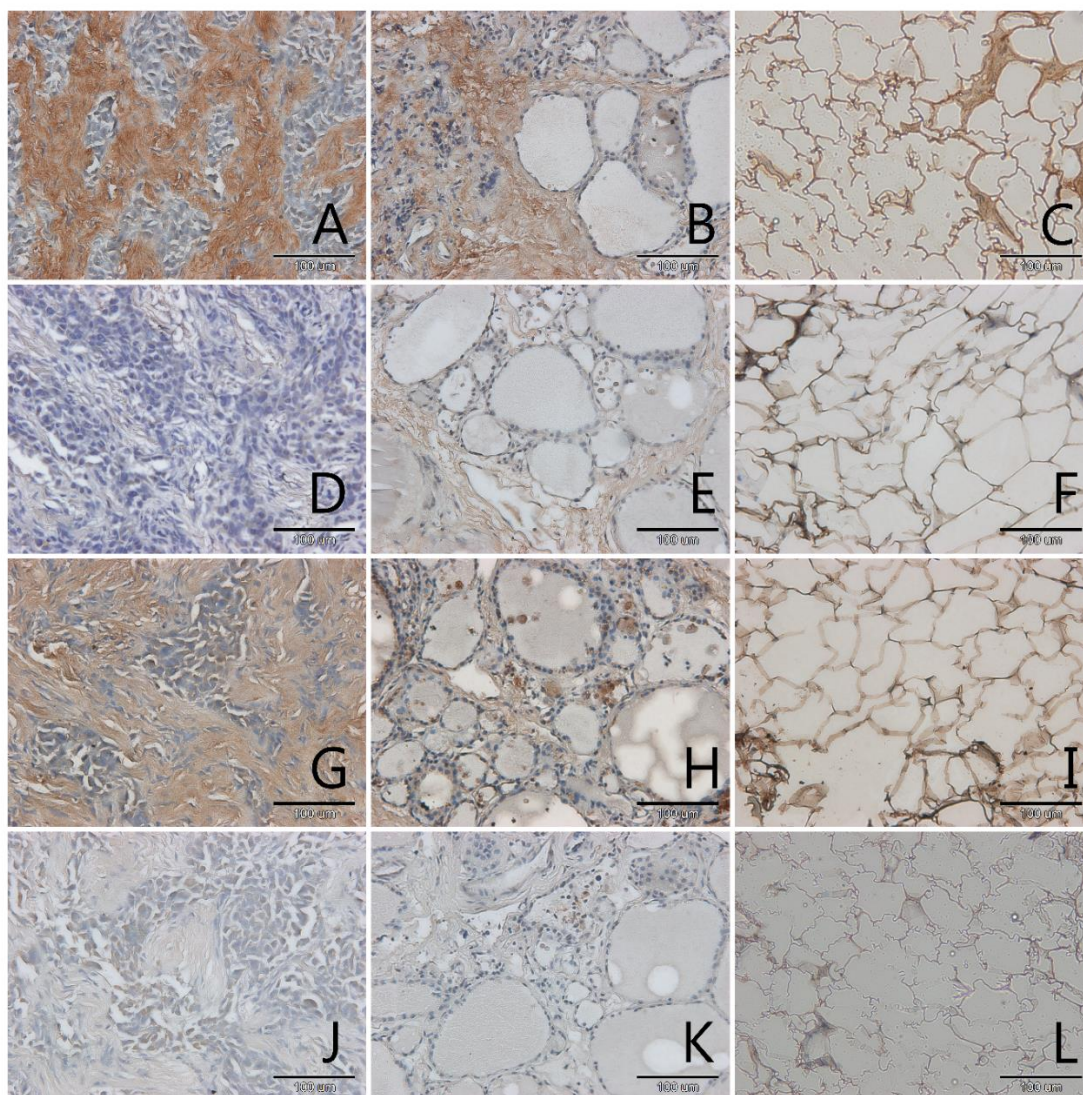
W przedstawionej pracy skupiono się na zaburzeniach metabolicznych związanych z gruczołem tarczowym. Tarczycza jest odpowiedzialna za regulacje metabolizmu, w tym między innymi regulację poziomu cukru we krwi. Dzieje się to za pośrednictwem hormonów tarczycy, przede wszystkim tyroksyny (T4) i trijodotyroniny (T3), które regulują wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego oraz regulują utylizację glukozy przez komórki, między innymi przez wpływanie na wrażliwość komórek na insulinę.

Patomechanizm zmian w gruczole tarczowym, w tym nowotworzenie, jest bardzo złożonym procesem, w który zaangażowany jest stres oksydacyjny. Zaburzenia równowagi oksydacyjno-przeciwutleniającej mogą być wynikiem między innymi intensyfikacji glikacji. Produkty zaawansowanej glikacji oddziałują z licznymi receptorami z grupy RAGE bądź z grupy receptorów zmiatających. Receptory zmiatające są odpowiedzialne głównie za internalizowanie zmodyfikowanych lipoprotein, a to z kolei jest związane również z tarczycą, jako że hormony wytwarzane w tym gruczole regulują również gospodarkę lipidową.

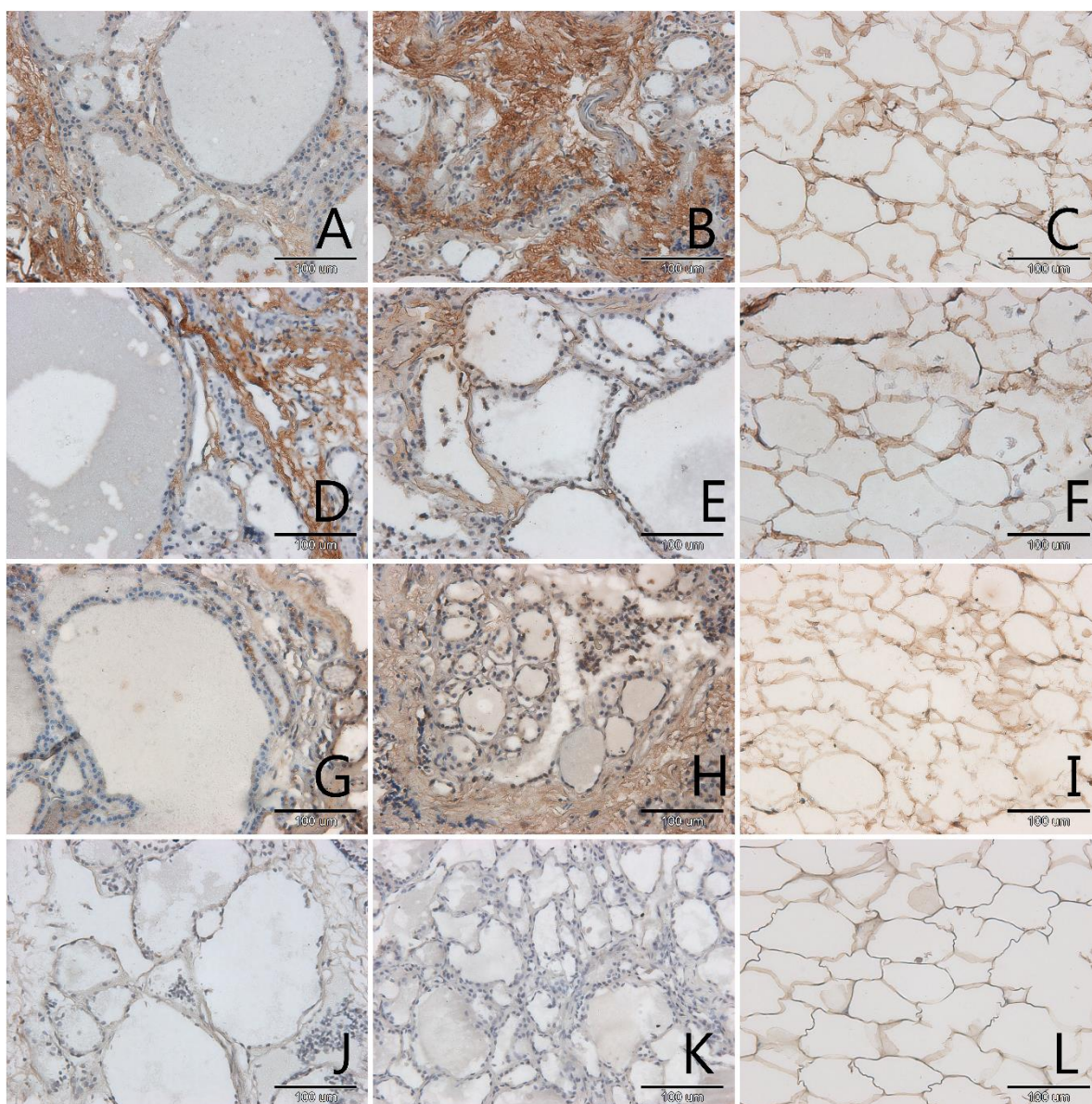
Celem niniejszej pracy było sprawdzenie korelacji pomiędzy zawartością AGEs, ich receptorów oraz dialdehydu malonowego, jako markera peroksydacji lipidów i glutationu, jako markera intensywności ochrony przeciwutleniającej. Ponadto w pracy dokonano oceny lokalizacji tkankowej AGEs i ich receptorów oraz syntazy tlenu azotu. Jest to pierwsza praca analizująca poziom AGEs w surowicy pacjentów z chorobami nowotworowymi tarczycy bez współistniejącej cukrzycy wraz z analizą zawartości receptorów dla AGEs w tkankach. Według wiedzy autorów, jest to pierwsza praca porównująca trzy różne receptory AGEs: RAGE, SR-A, SR-B w czterech typach patologii tarczycy: raku brodawkowatym, raku płaskonabłonkowym, wolu i gruczolaku.

Badanym materiałem były próbki surowicy krwi, wycinki tkanek z gruczołu tarczowego oraz tkanki tłuszczowej otaczającej tarczycę pobrane od 37 pacjentów, wśród których rozpoznano: 5 nowotworów złośliwych, 3 zmiany łagodne (gruczolak) oraz 29 przypadków klinicznych z wolem guzowatym. Zaznacza się, że niewielka ilość próbek nowotworów złośliwych objętych badaniem wynika z rzadkości występowania tych chorób. Pomimo prowadzenia rekrutacji pacjentów ponad rok, nie udało się zebrać bardziej reprezentatywnej grupy. Dlatego projekt ten traktuje się jako badanie pilotażowe, pozwalające na optymalizację metod analitycznych, na wstępną weryfikację hipotez oraz jako pomoc w zaplanowaniu dużego badania klinicznego.

W wyniku realizacji projektu stwierdzono, że produkty zaawansowanej glikacji o właściwościach fluoryzujących korelują dodatnio z glutationem ($r = 0.361$, $p = 0.028$), co pozwala potwierdzić hipotezę o tym, że stres glikacyjny prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego i równolegle do zwiększenia intensywności mechanizmów antyoksydacyjnych. Wykazano obecność produktów zaawansowanej glikacji (AGEs) oraz ich receptorów z grupy RAGE, SR-A i SR-B w wycinkach z gruczołu tarczowego, zarówno kontrolnych, jak i patologicznie zmienionych bez widocznych tendencji do koncentrowania się antygenów w obszarze nowotworzenia. Glikacja zachodzi głównie w obszarze macierzy zewnątrzkomórkowej w tarczycy. RAGE kolokalizuje z AGEs. Inne receptory dla AGEs, takie jak SR-A i SR-B występują głównie na śródbłonku, w komórkach pęcherzykowatych, a także w makrofagach. Ekspresja SR-A wydaje się znacząco przeważać nad ekspresją receptora SR-B, zarówno w tarczycy jak i w otaczającej guza tkance tłuszczowej. Wyraźnie zwiększoną ekspresję SR-BI zauważa się w raku brodawkowatym oraz gruczolaku. Ciekawe jest też to, że występowanie antygeny w próbach od tego samego pacjenta jest spójne – jeśli jest w guzie, występuje też we fragmencie kontrolnym. Stosunkowo dużą intensywność reakcji immunohistochemicznej z anti-SR-AI obserwuje się w przypadku raka płaskonabłonkowego. Zdjęcia wybranych preparatów dla tkanki nowotworowej (rak brodawkowaty) i nienowotworowej choroby tarczycy (wole guzkowe), ilustrujące wyżej opisane wnioski, zamieszczono na ryc. 5 i 6. Więcej zdjęć zaprezentowano w oryginalnej publikacji.



Ryc. 5. Immunohistochemiczne reakcje detekcyjne dla AGEs (A-C), RAGE (D-F), SR-A (G-I), SR-BI (J-L) w przekrojach tarczycy z rakiem brodawkowym (A, D, G, J), w sparowanych przekrojach kontrolnych (B, E, H, K) oraz w tkance tłuszczowej otaczającej guz (C, F, I, L). Powiększenie 200x (skala 100µm).



Ryc. 6. Immunohistochemiczne reakcje detekcyjne dla AGEs (A-C), RAGE (D-F), SR-A (G-I), SR-BI (J-L) w przekrojach tarczycy z wolem guzkowym (A, D, G, J), w sparowanych przekrojach kontrolnych (B, E, H, K) oraz w tkance tłuszczowej otaczającej guz (C, F, I, L). Powiększenie 200x (skala 100 µm).

Analiza uzyskanych danych nie pozwala na stwierdzenie, że istnieją jakiekolwiek korelacje pomiędzy zawartością antygenu AGE10 a różnymi badanymi parametrami biochemicznymi, ani nawet związek pomiędzy ilością tego antygenu a ilością fluorescencyjnych AGEs. Porównanie zawartości AGE10 z typem patologii tarczycy pozwala wnioskować, że poziom tego antygenu w surowicy wydaje się być wyższy u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (1704.5 µg/mL) niż u pacjentów z łagodnymi gruczolakami (średnio 1000.9 µg/mL) lub wolem guza (średnio 1017.6 µg/mL).

Zakłada się, że RAGE jest głównym receptorem dla AGEs, również w tarczycy. Związanie liganda do tego receptora uruchamia szlaki prozapalne. Caspar-Bell i in. uzyskali godne uwagi wyniki, które są podstawą do wniosku, że niskie poziomy sRAGE i wysokie poziomy AGEs, które wiążą się do RAGE, będą generować więcej ROS, prowadząc do nadczynności tarczycy i jej powikłań (Caspar-Bell et al., 2016). Prasad (Prasad, 2019) przedstawia opinię, że AGEs/sRAGE mogą być uniwersalnym markerem ryzyka różnych chorób. W jego analizie poziomy AGEs w surowicy i stosunek AGEs/sRAGE były wyższe u wszystkich typów badanych pacjentów (pacjentów z nadczynnością tarczycy, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, tętniakiem aorty piersiowej i hipercholesterolemią) w porównaniu z osobami kontrolnymi (Prasad, 2019). Chociaż nie mamy w niniejszym projekcie wykonanych pomiarów sRAGE, a jedynie pomiary zawartości receptorów błonowych, AGEs w tkance i AGE w surowicy, konfrontujemy się jednak z tą teorią, przy czym nasze wyniki nie potwierdzają, że AGEs lub RAGE są obecne w większej ilości w próbkach patologicznie zmienionej tarczycy niż w próbkach kontrolnych, niezależnie od rodzaju guza.

Kolejnymi analizowanymi receptorami dla AGEs były receptory zmiatające typu A i B. Na podstawie doświadczeń immunohistochemicznych stwierdza się, że w badanym materiale antygeny SR-BI wydaje się być mniej niż receptorów SR-A i RAGE.

Receptory zmiatające mają dużą różnorodność ligandów i z tego powodu trudno jest ocenić, czy ich obecność jest związana z glikacją, metabolizmem lipidów, apoptozą lub innym zjawiskiem wpływającym na pojawienie się ich ligandów. Powiązanie między tarczycą a SR-BI polega na tym, że FT3 może zwiększać zawartość receptora zmiatającego BI w tarczycy i promować transport cholesterolu do wątroby. Znana jest również potencjalna rola receptorów zmiatających w rozwoju raka, pomimo faktu, że nikt nie analizował raka tarczycy w tym kontekście, co stanowiło lukę w literaturze przedmiotu, uzupełnianą przez niniejszy projekt. Stwierdzono natomiast, że nadmierna ekspresja SR-BI występuje w ludzkich komórkach kosmówkowo-nabłonkowych, złośliwych ludzkich komórkach nabłonkowych, komórkach raka prostaty, komórkach wątrobiaka i komórkach raka piersi. W przypadku tych ostatnich stwierdzono, że poziomy białka SR-BI są znacząco podwyższone w tkankach złośliwych w porównaniu z otaczającymi tkankami histologicznie wolnymi od choroby (Yu et al., 2015). Yu i wsp. dowodzą, że SR-BI może być częściowo proonkogenny i częściowo antyonkogenny, przynajmniej w przypadku raka piersi. Nadmierna ekspresja SR-BI chroni komórki przed apoptozą indukowaną przez TNF- α , podczas gdy ekspresja tylko domeny zewnątrzkomórkowej SR-BI znacząco hamuje proliferację komórek (Yu et al., 2015). Nie zaobserwowaliśmy takiego

zjawiska koncentrowania się SR-BI w nowotworach tarczycy analizowanych w niniejszym projekcie.

SR-A przypisuje się rolę pronowotworową, głównie poprzez mediację nadmiernej akumulacji lipidów, co może deregulować różnicowanie komórek dendrytycznych w kierunku fenotypu tolerogennego w mikrośrodowisku guza. Zaburzone różnicowanie komórek dendrytycznych tłumi funkcje komórek efektorowych T i promuje ucieczkę raka przed atakiem immunologicznym. SR-A hamuje również funkcje prezentacji krzyżowej antygeny i aktywację komórek dendrytycznych. Ponadto SR-A przyczynia się do progresji guza, inwazji i przerzutów poprzez interakcję z kinazą tyrozynową Mer i w wyniku polaryzacji makrofagów związanych z guzem (TAM) w kierunku fenotypu podobnego do M2 (Yu et al., 2015).

W naszym badaniu nie zaobserwowaliśmy, aby SR-A był znacznie bardziej obfity w próbkach nowotworowych niż w kontrolnych. Nie można również odróżnić typów raka na podstawie analizy zawartości SR-A w próbkach tkanek.

Szczególnie w kontekście receptorów zmiatających, przeanalizowaliśmy również tkankę tłuszczową otaczającą patologicznie zmienioną tarczycę. Zgodnie z naszymi oczekiwaniami, znaleźliśmy szczególnie dużą ilość SR-A, która jest głównie odpowiedzialna za wiązanie LDL, jak również jej zmodyfikowanych form. Ekspresja SR-BI – receptora dla AGEs i HDL, w tkance tłuszczowej była bardzo niska. Może to dowodzić, że w tarczycy występuje niekorzystny obrót lipoprotein.

Podsumowując, praca jako jedna z pierwszych donosi o tym, że glikacja wydaje się być procesem, który przyczynia się do rozwoju zmian patologicznych w tarczycy. Badanie zawartości AGEs w surowicy krwi za pomocą metody fluorescencyjnej jest proste i tanie, ale niespecyficzne dla chorób tarczycy. Z tego powodu trudno wykorzystać tę wiedzę. Można natomiast zacząć rozważać podawanie związków typu AGE blockers i/lub AGE breakers jako zalecenia dla pacjentów z chorobami tarczycy wraz z suplementacją antyoksydantami.

Omówienie pracy 5: Multi-element analysis of metals in human pathological and unchanged thyroid glands – pilot study (A. Kuzan pierwszym autorem)

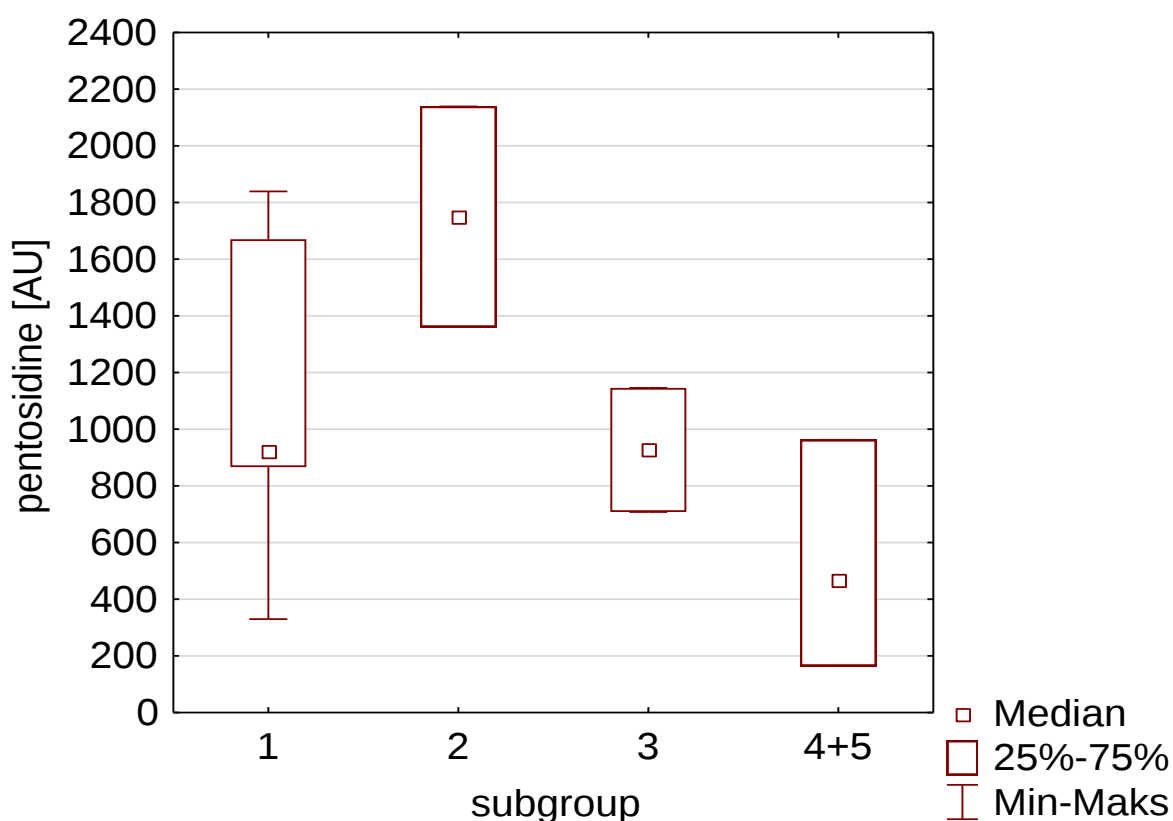
Jest to kolejna z cyklu praca dotycząca zaburzeń metabolicznych związanych z nowotworowymi i nienowotworowymi zmianami w tarczycy. Analiza ta obejmuje jednak nie tylko pomiar fluorescencyjnych produktów glikacji, ale również analizę składu metalonomicznego. Przyczyną wyboru tego kierunku badań było wykazanie wcześniej

związków między rozwojem stresu oksydacyjnego a zaburzeniami w gospodarce metali i idea podążenia tym tropem w celu weryfikacji zależności między intensywnością glikacji a konsekwencjami zachwiania równowagi oksydacyjno-redukcyjnej w następstwie niedoboru kluczowych metali przejściowych lub nadmiaru metali ciężkich w tarczycy.

Warto zaznaczyć również, że podczas gdy metalomika wykorzystuje najczęściej surowicę ludzką do analizy makro i mikroelementów oraz pierwiastków śladowych, postanowiono tu sięgnąć po materiał trudniej dostępny, ale też i dodający wiarygodności badaniom – wycinki tarczyc. Zrekrutowano 17 pacjentów z rozpoznaniem: wole guzkowe (10) i koloidalne (2), przewlekłe zapalenie tarczycy (2), gruczolak pęcherzykowy (2) i rak brodawkowaty (1), pobierając od każdego pacjenta fragment guza, fragment kontrolny oraz surowicę. W śródoperacyjnych wycinkach tkanek badano zawartość wapnia (Ca), magnezu (Mg), żelaza (Fe), chromu (Cr), cynku (Zn), ołowiu (Pb), miedzi (Cu), kadmu (Cd) wykorzystując ICP-OES. Równolegle metodami biochemicznymi oznaczano w surowicy badanych pacjentów markery stanu zapalnego, glikacji i peroksydacji: dialdehyd malonowy, pentozydinę, związki z grupami tiolowymi oraz reaktywnymi wolnymi grupami aminowymi oraz galektynę 3.

W wyniku realizacji projektu zidentyfikowano statystycznie istotne korelacje: Ca^{2+} - Mg^{2+} w tkankach kontrolnych ($p < 0,05$) oraz Cr-Mn w tkankach patologicznych ($p < 0,05$).

Niewielka liczba próbek w większości grup nie pozwoliła na identyfikację istotnych statystycznie zależności między rodzajem patologii tarczycy a parametrami biochemicznymi związanymi z glikacją i stanem zapalnym. Jest możliwe jedynie wykazanie pewnych trendów, na przykład, że pentozydina jest parametrem wyraźnie podwyższonym w przypadku zapalenia tarczycy (patrz ryc. 7, $p > 0,05$). Z kolei zawartość wapnia wydaje się być mniejsza w typowych próbkach tkanek zapalnych w porównaniu z innymi rodzajami tkanek patologicznych. Wydaje się, że w próbkach koloidu wola występuje stosunkowo duża ilość cynku w porównaniu z innymi tkankami. Jak we wcześniejszym badaniu, tak tu, wnioskowanie jest niepewne, ze względu na małą ilość prób nowotworów złośliwych, co wynika z bardzo niskiej częstości ich występowania i z trudnościami z rekrutacją pacjentów. Wyniki jednak pozwalają na formułowanie pewnych hipotez badawczych, weryfikowanych następnie w dużych wieloośrodkowych badaniach. Z pewnością wyniki utwierdzają w przekonaniu, że warto patomechanizm rozwoju chorób metabolicznych prowadzić nie tylko na materiale łatwo dostępnym – na surowicy krwi, ale również na śródoperacyjnych wycinkach materiału biologicznego.



Ryc.7. Porównanie różnych typów nowotworów pod względem zawartości pentozydyny u pacjentów z patologiami tarczycy. Podgrupy oznaczono jako: 1- wole guzkowe, 2- zapalenie tarczycy, 3- wole koloidowe, 4 i 5- gruczolak pęcherzykowy i brodawkowaty (grupa łączona).

Ciekawym wynikiem tego projektu było odkrycie ujemnej korelacji bliskiej istotności statystycznej, pomiędzy Mg^{2+} i Ca^{2+} a pentozydynam ($r = -0.64$, $p = 0.005685$ i $r = -0.53$, $p = 0.026312$, odpowiednio, przed i po poprawce Bonferroniego). W związku z tym powstało podejrzenie, że potencjalnie Mg^{2+} i Ca^{2+} chronią przed glikacją. Istnieją badania, które dowodzą, że suplementacja Mg^{2+} i Ca^{2+} ma pozytywny wpływ na metabolizm cukru u pacjentów z cukrzycą typu 2, ponieważ wpływa na funkcjonowanie komórek β i działa jako kofaktor wielu enzymów biorących udział w obniżaniu poziomu glukozy (Brandão-Lima et al., 2018). Intensywna glikacja, prowadząca do powstawania końcowych produktów zaawansowanej glikacji, w tym pentozydyny, jest bardzo niekorzystnym procesem, który może również inicjować i przyspieszać powstawanie nowotworów, w tym raka tarczycy (Bronowicka-Szydełko et al., 2021; Kuzan et al., 2021). Jeśli potwierdzi się działanie antyglikacyjne wapnia i magnezu, będzie to ważna informacja dla endokrynologów zajmujących się cukrzycą i chorobami tarczycy.

Podsumowanie

Glikacja w rozwoju cukrzycy

AGEs przyczyniają się do progresji cukrzycy poprzez mechanizmy uszkodzające śródbłonek naczyń oraz zwiększające insulinooporność. Chronicznie podwyższony poziom glukozy sprzyja powstawaniu AGEs, które odkładają się w naczyniach krwionośnych i tkankach, co pogłębia stan hiperglikemii i nasila ryzyko powikłań naczyniowych oraz uszkodzeń narządowych, łącznie z indukowaniem zapalenia tarczycy i udaru mózgu.

Potencjał diagnostyczny pomiaru AGE10

W wyniku realizacji opisanych wyżej badań ustalono, że AGE10 jako antygen analogiczny do syntetycznego MAGE, jako unikalnego AGE powstałego przez glikację białka w warunkach bezwodnych, wykazuje ilościową zależność w niżej opisanych kontekstach klinicznych:

- jego poziom jest statystycznie wyższy u pacjentów z udarem niedokrwiennym (zgodnie z pracą nr 1 i 2) lub TIA (zgodnie z pracą nr 2), a także pozwala na szacowanie ryzyka incydentu niedokrwiennego oraz prognozowanie stopnia niepełnosprawności po udarze niedokrwiennym (zgodnie z pracą nr 2);
- u pacjentów diabetologicznych koreluje ujemnie z HDL (zgodnie z pracą nr 1);
- u pacjentów diabetologicznych koreluje dodatnio z ciśnieniem krwi (zgodnie z pracą nr 1);
- u pacjentów diabetologicznych jest statystycznie wyższy przy leczeniu kłopidogrelem (zgodnie z pracą nr 1).
- poziom tego antygeny w surowicy wydaje się być wyższy u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym niż u pacjentów z łagodnymi gruczolakami lub wołem guza (zgodnie z pracą nr 4).

Potencjalnie AGE10 może więc wskazywać na różne komplikacje związane z cukrzycą i miażdżycą, najbardziej rokuje jednak na narzędzie diagnostyczne związane z ryzykiem udaru niedokrwiennego i TIA.

Potencjał diagnostyczny pomiaru pentozydyny

Pomiar pentozydyny jest stosunkowo tani i prosty, nie wymaga wysokospecjalistycznego sprzętu ani wykwalifikowanych specjalistów do jego obsługi. Jest metodą pokrewną do

pomiaru autofluorescencji skóry (SAF, skin autofluorescence), która również nie jest wykorzystywana aktualnie do diagnostyki na szeroką skalę, mimo doniesień o jej użyteczności diagnostycznej.

Z opisywanych wyżej badań wynika, że zawartość pentozydyny w surowicy krwi jest związana z cukrzycą, miażdżycą i innymi chorobami metabolicznymi w następujących zakresach:

- u pacjentów diabetologicznych koreluje dodatnio ze złotym standardem diagnostyki cukrzycy: HbA1c (zgodnie z pracą nr 1);
- u pacjentów diabetologicznych koreluje pozytywnie z stężeniem SR-BI (zgodnie z pracą nr 1);
- u pacjentów diabetologicznych koreluje dodatnio z sRAGE (zgodnie z pracą nr 1);
- jest statystycznie niższy u pacjentów diabetologicznych leczonych kłopidogrelem (zgodnie z pracą nr 1);
- jest statystycznie wyższy u pacjentów diabetologicznych leczonych akabrozą (zgodnie z pracą nr 1);
- jest statystycznie wyższy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stosunku do innych pacjentów geriatrycznych (zgodnie z pracą nr 3);
- jest statystycznie wyższy u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w stosunku do innych pacjentów geriatrycznych (zgodnie z pracą nr 3);
- wykazuje trend do wzrostu u pacjentów z zapaleniem tarczycy w stosunku do pacjentów z innymi chorobami tarczycy (zgodnie z pracą nr 5);
- koreluje ujemnie z poziomem Mg^{2+} i Ca^{2+} w tkance tarczycy z zaburzeniami metabolicznymi (zgodnie z pracą nr 5).

Glikacja a Patologia Tarczycy

Badania wykazują, że AGEs mogą kumulować się w tkankach tarczycy, prowadząc do stresu oksydacyjnego, który jest związany z nieprawidłową funkcją tarczycy i potencjalnym ryzykiem rozwoju nowotworów. Wnioskuje się, że zaburzenia pracy tarczycy powodowane przez produkty glikacji mogą negatywnie wpływać na regulacje gospodarki węglowodanowej, tym samym tworząc sprzężenie zwrotne dodatnie pogłębiające zaburzenia metaboliczne skutkujące cukrzycą, a także zaburzenia gospodarki lipidowej, pogłębiając miażdżycę i zespół metaboliczny. Dalsze badania nad AGEs w tarczycy mogłyby przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów patogenezy i profilaktyki chorób tarczycy, a także ogólnie zaburzeń metabolicznych (zgodnie z pracą nr 4 i 5).

Rola receptorów

Receptory RAGE, SR-A i SR-B pełnią kluczowe funkcje w patofizjologii zjawisk związanych z glikacją i odkładaniem się produktów zaawansowanej glikacji (AGEs), szczególnie w kontekście chorób metabolicznych i przewlekłych stanów zapalnych.

RAGE

W wyniku realizacji opisanych badań wykazano, następujące związki między stężeniem RAGE a innymi parametrami biochemicznymi lub klinicznymi pacjentów:

- sRAGE koreluje dodatnio z pentozydynam w grupie pacjentów diabetologicznych (zgodnie z pracą nr 1);
- w grupie pacjentów diabetologicznych stężenie sRAGE jest statystycznie wyższe u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (zgodnie z pracą nr 1);
- w grupie pacjentów diabetologicznych jest statystycznie niższy u pacjentów leczonych pochodnymi sulfonylomocznika (zgodnie z pracą nr 1).
- sRAGE koreluje dodatnio z triglicerydami w grupie pacjentów geriatrycznych (zgodnie z pracą nr 3);
- sRAGE koreluje dodatnio z SR-BI w grupie pacjentów geriatrycznych (zgodnie z pracą nr 3);
- RAGE kolokalizuje z AGEs w tkankach tarczycy z nowotworem lub nienowotworową zmianą tarczycy (zgodnie z pracą nr 4).

SR-A

SR-A ma zdolność usuwania AGEs z krwiobiegu, co działa ochronnie na organizm, choć równocześnie sprzyja rozwojowi miażdżycy przez promowanie akumulacji lipidów w makrofagach i tworzenie komórek piankowych w ścianach naczyń.

W wyniku realizacji opisanych projektów wykazano następujące związki między zawartością w surowicy i tkankach SR-AI a innymi parametrami biochemicznymi lub klinicznymi pacjentów:

- Surowicze stężenie SR-A koreluje dodatnio z poziomem HbA1c w grupie pacjentów diabetologicznych (zgodnie z pracą nr 1);
- Stężenie SR-A koreluje ujemnie ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) w grupie pacjentów diabetologicznych (zgodnie z pracą nr 1);

- SR-A koreluje dodatnio ze stężeniem kreatyniny w grupie pacjentów diabetologicznych (zgodnie z pracą nr 1);
- SR-A koreluje dodatnio z LECT-2 w grupie pacjentów geriatrycznych (zgodnie z pracą nr 3);
- SR-A jest ekspresjonowany w tkance tarczycy kontrolnej i w przypadku nienowotworowych i nowotworowych chorób tarczycy, na śródbłonku i w międzypęcherzykowych makrofagach (zgodnie z pracą nr 4).

SR-B

SR-BI również wiąże AGEs i odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, będąc receptorem dla lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) i wspierając transport zwrotny cholesterolu, co może działać ochronnie na ściany naczyń.

W wyniku realizacji opisanych badań wykazano następujące związki między stężeniem SR-BI a innymi parametrami biochemicznymi lub klinicznymi pacjentów:

- SR-BI koreluje dodatnio z całkowitymi AGEs związanymi z białkami w grupie pacjentów diabetologicznych (zgodnie z pracą nr 1);
- SR-BI koreluje dodatnio z pentozydynamą związaną z białkami w grupie pacjentów diabetologicznych (zgodnie z pracą nr 1);
- SR-BI koreluje dodatnio z sRAGE w grupie pacjentów geriatrycznych (zgodnie z pracą nr 3);
- SR-BI koreluje dodatnio z LOX-1 w grupie pacjentów geriatrycznych (zgodnie z pracą nr 3);
- SR-BI koreluje ujemnie z HDL w grupie pacjentów geriatrycznych (zgodnie z pracą nr 3);
- ekspresja SR-BI jest obecna w tkance tarczycy wszystkich analizowanych chorób tarczycy, choć na stosunkowo niskim poziomie; zwiększoną ekspresję tego białka zauważa się w nowotworze brodawkowatym oraz gruczolaku (zgodnie z pracą nr 4).

Podsumowanie i wnioski

Badania nad glikacją dostarczają coraz więcej dowodów na to, że AGEs odgrywają istotną rolę w rozwoju wielu chorób przewlekłych, w tym cukrzycy, miażdżycy prowadzącej do udarów i chorób tarczycy.

Receptory RAGE, SR-A i SR-B odgrywają nie w pełni poznaną jeszcze rolę w wiązaniu i odpowiedzi organizmu na AGEs. W obecnym stanie wiedzy można stwierdzić, że RAGE odpowiada za odpowiedzi typowo zapalne, SR-A i SR-B działają jako receptory usuwające i wpływają na metabolizm lipidów, jednak ich nadekspresja i długotrwała aktywacja przez AGEs i inne ligandy mogą sprzyjać patogenezie chorób przewlekłych, takich jak miażdżycy czy choroby tarczycy.

Fakt, że zawartość pentozydyny w surowicy określona testem fluorymetrycznym oraz stężenie SR-A określone testem immunoenzymatycznym, koreluje z HbA1c, świadczy o wysokim związku między cukrzycą a tymi parametrami.

Wśród analizowanych parametrów największy potencjał diagnostyczny upatruje się w AGE10. Dzięki użyciu niekomercyjnych przeciwciał anti-MAGE było możliwe wykonanie serii badań na grupie pacjentów diabetologicznych, z chorobami neurologicznymi oraz z chorobami nienowotworowymi i nowotworowymi tarczycy, w wyniku których wykryto pewne zależności z różnymi zaburzeniami metabolicznymi. Poziom tego antygenu w surowicy wydaje się być wyższy u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym niż u pacjentów z łagodnymi gruczolakami lub wolem guza. Wysoki poziom AGE10 w surowicy jest mocno związany z występowaniem udaru niedokrwinnego i pozwala szacować ryzyko oraz prognozować stopień niepełnosprawności po udarze.

Reasumując, AGEs stanowią istotny czynnik ryzyka w patogenezie chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, miażdżyca oraz choroby tarczycy. Obecność AGEs i ich interakcje z receptorami prowadzą do procesów zapalnych i uszkodzeń tkankowych, które mają szerokie implikacje dla zdrowia publicznego. Stosowanie inhibitorów AGEs może stanowić potencjalną metodę profilaktyczną oraz terapeutyczną, co jest obszarem dalszych badań. Pomiar poziomu AGE10 i pentozydyny może być przydatnym narzędziem diagnostycznym, pozwalającym na wczesne wykrywanie ryzyka powikłań i wprowadzenie odpowiednich działań profilaktycznych.

Bibliografia

- Atzeni, I. M., van de Zande, S. C., Westra, J., Zwerver, J., Smit, A. J., & Mulder, D. J. (2022). The AGE Reader: A non-invasive method to assess long-term tissue damage. *Methods (San Diego, Calif.)*, 203, 533–541. <https://doi.org/10.1016/J.YMETH.2021.02.016>
- Brandão-Lima, P. N., De Carvalho, G. B., Santos, R. K. F., Santos, B. da C., Dias-Vasconcelos, N. L., Rocha, V. de S., Barbosa, K. B. F., & Pires, L. V. (2018). Intakes of Zinc, Potassium, Calcium, and Magnesium of Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus and the Relationship with Glycemic Control. *Nutrients*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/NU10121948>
- Bronowicka-Szydełko, A., Gostomska-Pampuch, K., Kuzan, A., Pietkiewicz, J., Krzystek-Korpacka, M., & Gamian, A. (2024). Effect of advanced glycation end-products in a wide range of medical problems including COVID-19. *Advances in Medical Sciences*, 69(1), 36–50. <https://doi.org/10.1016/J.ADVMS.2024.01.003>
- Bronowicka-Szydełko, A., Kotyra, Ł., Lewandowski, Ł., Gamian, A., & Kustrzeba-Wójcicka, I. (2021). Role of Advanced Glycation End-Products and Other Ligands for AGE Receptors in Thyroid Cancer Progression. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4084. <https://doi.org/10.3390/jcm10184084>

- Bronowicka-Szydełko, A., Madziarska, K., Kuzan, A., Lewandowski, Ł., Adamiec-Mroczek, J., Pietkiewicz, J., Tota, M., Ziomek, M., Stach, W., Trocha, T., Piersiak, M., Pachana, M., Galińska, Z., Korpacki, A., Drózd, O., Matuszyk, J., Mitkiewicz, M., Gamian, A., & Gostomska-Pampuch, K. (2024). Anhydrous microwave synthesis as efficient method for obtaining model advanced glycation end-products. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 11, 1484196. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2024.1484196>
- Caspar-Bell, G., Dhar, I., & Prasad, K. (2016). Advanced glycation end products (AGEs) and its receptors in the pathogenesis of hyperthyroidism. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 414(1–2), 171–178. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2669-2>
- Dobi, A., Rosanaly, S., Devin, A., Baret, P., Meilhac, O., Harry, G. J., d’Hellencourt, C. L., & Rondeau, P. (2021). Advanced glycation end-products disrupt brain microvascular endothelial cell barrier: The role of mitochondria and oxidative stress. *Microvascular Research*, 133. <https://doi.org/10.1016/J.MVR.2020.104098>
- Ghosh, P., Vaidya, A., Sahoo, R., Goldfine, A., Herring, N., Bry, L., Chorev, M., & Halperin, J. A. (2014). Glycation of the complement regulatory protein CD59 is a novel biomarker for glucose handling in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(6). <https://doi.org/10.1210/JC.2013-4232>
- Hellwig, M., Diel, P., Eisenbrand, G., Grune, T., Guth, S., Henle, T., Humpf, H. U., Joost, H. G., Marko, D., Raupbach, J., Roth, A., Vieths, S., & Mally, A. (2024). Dietary glycation compounds - implications for human health. *Critical Reviews in Toxicology*, 54(8), 485–617. <https://doi.org/10.1080/10408444.2024.2362985>
- Indyk, D., Bronowicka-Szydełko, A., Gamian, A., & Kuzan, A. (2021). Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 11(1), 13264. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-92630-0>
- Kuzan, A. (2021). Toxicity of advanced glycation end products (Review). *Biomedical Reports*, 14(5), 46. <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2021.1422>
- Kuzan, A., Królewicz, E., Kustrzeba-Wójcicka, I., Lindner-Pawłowicz, K., & Sobieszcańska, M. (2022). How Diabetes and Other Comorbidities of Elderly Patients and Their Treatment Influence Levels of Glycation Products. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(12), 7524. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19127524>
- Kuzan, A., Królewicz, E., Nowakowska, K., Stach, K., Kaliszewski, K., Domosławski, P., Kotyra, Ł., Gamian, A., & Kustrzeba-Wójcicka, I. (2021). Contribution of glycation and oxidative stress to thyroid gland pathology—a pilot study. *Biomolecules*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/biom11040557>
- Liu, J., Pan, S., Wang, X., Liu, Z., & Zhang, Y. (2023). Role of advanced glycation end products in diabetic vascular injury: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *European Journal of Medical Research*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/S40001-023-01431-W>
- Meex, R. C. R., & Watt, M. J. (2017). Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(9), 509–520. <https://doi.org/10.1038/NREND0.2017.56>
- Muir, R., Forbes, S., Birch, D. J. S., Vyshemirsky, V., & Rolinski, O. J. (2021). Collagen Glycation Detected by Its Intrinsic Fluorescence. *The Journal of Physical Chemistry. B*, 125(39), 11058–11066. <https://doi.org/10.1021/ACS.JPCB.1C05001>
- Podolakova, K., Barak, L., Jancova, E., Stanik, J., Sebekova, K., & Podracka, L. (2022). The Bright Side of Skin Autofluorescence Determination in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus: A Potential Predictor of Remission? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19). <https://doi.org/10.3390/IJERPH191911950>

- Prasad, K. (2019). Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker/risk marker for diseases? In *Molecular and Cellular Biochemistry* (Vol. 451, Issues 1–2, pp. 139–144). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3400-2>
- Rabbani, N., & Thornalley, P. J. (2021). Protein glycation – biomarkers of metabolic dysfunction and early-stage decline in health in the era of precision medicine. *Redox Biology*, 42, 101920. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2021.101920>
- Shen, C. Y., Lu, C. H., Cheng, C. F., Li, K. J., Kuo, Y. M., Wu, C. H., Liu, C. H., Hsieh, S. C., Tsai, C. Y., & Yu, C. L. (2024). Advanced Glycation End-Products Acting as Immunomodulators for Chronic Inflammation, Inflammaging and Carcinogenesis in Patients with Diabetes and Immune-Related Diseases. *Biomedicines*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES12081699>
- Staniszewska, M., Bronowicka-Szydelko, A., Gostomska-Pampuch, K., Szkudlarek, J., Bartyś, A., Bieg, T., Gamian, E., Kochman, A., Picur, B., Pietkiewicz, J., Kuroпка, P., Szeja, W., Wiśniewski, J., Ziółkowski, P., & Gamian, A. (2021). The melibiose-derived glycation product mimics a unique epitope present in human and animal tissues. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82585-7>
- Sun, J., Wei, N., Yu, C., Li, C., Li, W., Sun, X., Zhang, Y., Li, Y., & Xie, J. (2024). Natural polysaccharides: The potential biomacromolecules for treating diabetes and its complications via AGEs-RAGE-oxidative stress axis. *International Immunopharmacology*, 143(Pt 2). <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2024.113426>
- Twarda-Clapa, A., Olczak, A., Białkowska, A. M., & Koziółkiewicz, M. (2022). Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/cells11081312>
- Uceda, A. B., Mariño, L., Casasnovas, R., & Adrover, M. (2024). An overview on glycation: molecular mechanisms, impact on proteins, pathogenesis, and inhibition. *Biophysical Reviews*, 16(2), 189. <https://doi.org/10.1007/S12551-024-01188-4>
- Yang, X., Zeng, J., Xie, K., Su, S., Guo, Y., Zhang, H., Chen, J., Ma, Z., Xiao, Z., Zhu, P., Zheng, S., Xu, D., & Zeng, Q. (2024). Advanced glycation end product-modified low-density lipoprotein promotes pro-osteogenic reprogramming via RAGE/NF-κB pathway and exaggerates aortic valve calcification in hamsters. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/S10020-024-00833-8>
- Yu, X., Guo, C., Fisher, P. B., Subjeck, J. R., & Wang, X. Y. (2015). Scavenger Receptors: Emerging Roles in Cancer Biology and Immunology. In *Advances in Cancer Research* (Vol. 128, pp. 309–364). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2015.04.004>

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

5.1. Udział w projektach naukowych

5.1.1. Projekt finansowany przez NCN

- MINIATURA-1: [2017/01/X/NZ3/00696] Lokalizacja produktów glikacji w komórkach mięśni gładkich tętnicy;
- funkcja: kierownik projektu, wykonawca;
- realizacja 01.11.2017- 31.10.2018.

5.1.2. Projekt współfinansowany przez Unię Europejską

- Projekt Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej, Projekt współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013; realizacja zadania nr 9 pt. „Badania nad rozwojem miażdżycy tętnic w aspekcie oceny ich właściwości biomechanicznych” (nr umowy o dofinansowanie POIG.01.01.02-02-001/08);
- funkcja: wykonawca;
- realizacja 1.08.2010-31.01.2014.

5.1.3. Miejski Program Wsparcia Partnerstwa Szkolnictwa Wyższego i Nauki oraz Sektora Aktywności Gospodarczej "MOZART"

- Projekt pod tytułem: „Wdrożenie dodatkowego etapu kontroli jakości materiału genetycznego do badań molekularnych w celu wyłonienia błędu przedlaboratoryjnego”;
- funkcja: kierownik, wykonawca;
- realizacja 1.10.2021-30.09.2022.

5.1.4. Granty wewnętrzne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

5.1.4.1. Projekt badawczy dla młodych naukowców pt. „Udział glikacji i stresu oksydacyjnego w patologii tarczycy” STM.A040.20.012

- funkcja: kierownik projektu, wykonawca;
- realizacja 01.01.2020- 31.12.2020.

5.1.4.2. Projekt badawczy dla młodych naukowców pt. „Receptory końcowych produktów zawansowanej glikacji w patomechanizmie miażdżycy” STM.A040.17.040

- funkcja: kierownik projektu, wykonawca;
- realizacja 01.01.2017- 31.12.2017.

5.1.4.3. Projekt promotorski pt. „Analiza zdolności migracyjnych komórek mięśni gładkich tętnicy oraz śródbłónka tętnicy przez glikowane włókna kolagenowe” PBmn134

- funkcja: wykonawca projektu;
- realizacja 01.01.2014- 31.12.2015.

5.2. Współpraca międzynarodowa

- Realizowałam projekt we współpracy międzynarodowej z Danyło Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; owocem współpracy była publikacja: Zubchenko S, Kril I, Potemkina H, Havrylyuk A, Kuzan A, Gamian A, Chopyak VV. Low Level of Advanced Glycation End Products in Serum of Patients with Allergic Rhinitis and Chronic Epstein-Barr Virus Infection at Different Stages of Virus Persistence. J Immunol Res. 2022 Nov 11;2022:4363927. doi: 10.1155/2022/4363927. PMID: 36405008; PMCID: PMC9674411.

- Realizowałam projekt we współpracy międzynarodowej z Vitassay Healthcare SLU, Huesca, Spain; owocem współpracy było wystąpienie konferencyjne: Sánchez J., Fulawka L., Kuzan Aleksandra: Open format Real-Time PCR kits are a reliable solution for testing needs during COVID-19 pandemic in Poland, W: 2022 AACC Annual Scientific Meeting and Clinical Lab Expo. Chicago, IL, July 24-28 2022.

- Aktualnie realizuję projekt z Medical Oncology and Internal Medicine, National Center for Tumor Diseases, University Hospital 10 Heidelberg, University Heidelberg, 69120 Heidelberg, Germany; publikacja w przygotowaniu.

5.3. Nagrody naukowe

1. Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w 2022 roku- Indywidualna I stopnia za publikację w czasopiśmie umieszczonym w bazie Journal Citation Reports.
2. Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w 2021 roku- Indywidualna I stopnia za publikację w czasopiśmie umieszczonym w bazie Journal Citation Reports.
3. Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za zajęcie I miejsca w grupie 2 w dyscyplinie nauki medyczne w konkursie dla pracowników z największym przyrostem punktów za publikacje w 2021 roku.
4. Zajęcie 1. miejsca w konkursie na najlepsze doniesienie w sesji plakatowej podczas I Międzynarodowej Hybrydowej Konferencji Katedry Zdrowia Populacyjnego Wydziału Nauk o Zdrowiu UMW i Polskiego Towarzystwa Zdrowia Publicznego "Zdrowie Populacyjne w Obliczu Kryzysu", 30.11.22-1.12.22, Wrocław, za pracę pt.: "Dodatkowy test dla zminimalizowania wyników fałszywie negatywnych w badaniach w kierunku SARS-CoV-2 oraz innych badaniach molekularnych".
5. Zajęcie 2 miejsca- nagroda publiczności oraz 2 miejsca- nagroda jury, na konferencji BioMedTech Silesia 2014 Doktor, 9.05.2014, Zabrze; wystąpienie ustne pt. „Analiza rodzaju śmierci komórek gruczolaka sutkowego metodą cytometrii przepływowej po elektroporacji”.
6. Zajęcie 3 miejsca– nagroda jury oraz 3 miejsca- nagroda publiczności, na konferencji BioMedTech Silesia 2014 Doktor, 9.05.2014, Zabrze; wystąpienie ustne pt. „Występowanie w tętnicy białka charakterystycznego dla chrząstki- kolagenu typu II”.
7. Zajęcie 2 miejsca na VIII konferencji „Analityczne Zastosowania Chromatografii Cieczowej”, 24.10.2014, Warszawa, prezentacja plakatu pt. „Oznaczanie zawartości proliny oraz hydroksyproliny we fragmentach ścian tętnic zmienionych miażdżycowo przy zastosowaniu chromatografii cieczowej sprzęgniętej ze spektrometrią mas (LC-ESI-MS/MS)”.

8. Zajęcie 1 miejsca na konferencji VII Konferencja Adeptów Fizjologii, 28-29.06.2013, Katowice; wystąpienie ustne pt. „Zawartość cholesterolu we fragmentach tętnic”.

5.4. Obszary tematyczne, których dotyczyły realizowane projekty

1. Glikacja, końcowe produkty zaawansowanej glikacji
 - oznaczanie zawartości AGE w surowicy krwi i tkankach (zoptymalizowanie trzech metod),
 - synteza i oczyszczanie syntetycznych produktów AGE,
 - analiza udziału AGE w aterogenezie, udarach mózgu, chorobach metabolicznych, którym towarzyszy stres oksydacyjny i innych;

* projekt realizowany przy współpracy z Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu, Zakład Biochemii Lekarskiej oraz z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu oraz z Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lwów, Ukraina).
2. Medycyna sercowo- naczyniowa:
 - kalcyfikacja- molekularny mechanizm powstawania, rola osteoprotegeryny i osteopontyny, identyfikacja analogii powstawania depozytów wapnia w tętnicach z mineralizacją kości,
 - zależność między ilością poszczególnych komponentów białkowych/ lipidowych i stopnia zaawansowania miażdżycy (analiza ilościowa kolagenu typu I, typu II, typu III, typu IV, elastyny, metaloproteinaz MMP-2, MMP-9, MMP-13, cholesterolu i innych, wyłanianie korelacji pomiędzy poszczególnymi parametrami);

* projekt realizowany przy współpracy z Wojewódzkim Szpitalem Specjalistycznym, Ośrodkiem Badawczo- Rozwojowym.
3. Białka macierzy zewnątrzkomórkowej- ich wpływ na właściwości biomechaniczne w różnych tkanek (głównie tętnic oraz krążka międzykręgowego);

* projekt realizowany przy współpracy z Politechniką Wrocławską, Zakład Inżynierii Biomedycznej i Mechaniki Eksperymentalnej.

4. Wpływ preparatu kolagenu na proces epitalizacji i gojenia ran (szczególnie w obszarze przyzębia)
 - badanie przyrostu ilości kolagenu endogennego w obecności preparatu kolagenu rybiego w fibroblastach,
 - badanie przyrostu ilości naskórkowego czynnika wzrostu w obecności preparatu kolagenu rybiego w fibroblastach;

* projekt realizowany przy współpracy z firmą CollGel sp. z o.o.
5. Aktyna i białka wiążące aktynę w procesie migracji komórek nowotworowych
 - tymozyna β jako jedno z ABP (ang. *Actin Binding Protein*, białko wiążące aktynę) mające potencjał terapeutyczny oraz diagnostyczny w kontekście nowotworów,
 - udział poszczególnych izoform aktyny w tworzeniu struktur protruzyjnych komórek nowotworowych i w regulacji tempa migracji komórek (na przykładzie dwóch linii komórek nowotworu jelita grubego);

* projekt realizowany przy współpracy z Uniwersytetem Wrocławskim, Zakład Patologii Komórki.
6. Diagnostyka molekularna SARS-CoV-2 i innych chorób infekcyjnych
 - optymalizacja testów molekularnych w sytuacji braku kontroli wewnętrznej;

* projekt realizowany przy współpracy z Cellgen Centrum Patologii Molekularnej.
7. Metalomika w różnych tkankach
 - analiza zawartości wybranych metali jako mikroelementów i pierwiastków śladowych: wapń, magnez, żelazo, miedź, chrom, cynk, mangan, kadm, ołów i cynk, w różnego rodzaju tkankach (tętnice, tarczycy, łożyska, tkanka tłuszczowa);

* projekt realizowany przy współpracy z Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych Polskiej Akademii Nauk.

5.5. Członkostwo w radzie redakcyjnej czasopisma naukowego (editorial board)

- Editorial Board Member w czasopiśmie **American Journal of BioScience** (AJBIO), 27.08.2020 – 31.12.2024
- Review Editor w sekcji “Diabetes Therapies” w czasopiśmie “**Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare**” – od 11.10.2023

5.6. Recenzowanie artykułów w czasopisma naukowych

- recenzowanie na zasadzie „peer review” licznych manuskryptów, dla czasopism takich jak:

- Journal of Inflammation Research,
- Journal of Personalized Medicine,
- International Journal of Molecular Sciences,
- International Journal of Experimental Pathology,
- Metabolites,
- Journal of Clinical Medicine,
- Cells,
- Metabolites,
- BMJ Open Diabetes Research & Care,
- Scientific Reports,
- Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy,
- Current Trends in Internal Medicine,
- Glycobiology (Oxford Academic),
- Journal of Diabetes and Its Complications,
- Open Life Sciences,
- PeerJ,
- Frontiers in Endocrinology,
- Drug, Healthcare and Patient Safety.

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

6.1. Opis doświadczenia dydaktycznego

6.1.1. Prowadzone zajęcia

1. Histologia- ćwiczenia, kierunek Lekarski,
2. Biochemia z elementami chemii- ćwiczenia laboratoryjne, kierunek Lekarski,
3. Biochemia z elementami chemii- seminarium, kierunek Lekarski,
4. Biochemia- ćwiczenia laboratoryjne, kierunek Lekarski i Lekarsko- dentystyczny,
5. Biochemia- seminarium, kierunek Lekarski i Lekarsko- dentystyczny,
6. Biochemia kliniczna- ćwiczenia laboratoryjne, kierunek Chemia i Toksykologia Sądowa,
7. Biochemia kliniczna- seminarium, kierunek Chemia i Toksykologia Sądowa,
8. Biochemiczne podłoże wybranych stanów patologicznych- zajęcia fakultatywne, kierunek Lekarski,
9. Diagnostyka laboratoryjna - wykład, kierunek Lekarski,
10. Diagnostyka laboratoryjna - ćwiczenia laboratoryjne, kierunek Lekarski,
11. Laboratory diagnostics - ćwiczenia laboratoryjne, kierunek Lekarski English Division,
12. Nowe trendy w diagnostyce laboratoryjnej- zajęcia fakultatywne, kierunek Lekarski,
13. New trends in laboratory diagnostics- zajęcia fakultatywne, kierunek Lekarski English Division.

6.1.2. Nagrody dydaktyczne

- Nagroda w konkursie „Dydaktyka w cieniu pandemii” Wrocław 31.05.2022 (wybrana przez głosowanie studentów Wydziału Medycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu).

6.1.3. Opieka nad organizacjami studenckimi

1. SKN Biochemii Lekarskiej (2019-2024, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu),

2. Studencki Klub Podróżniczy (2022-2024, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu).

6.1.4. Promotorstwo

- Promotorstwo 2 prac magisterskich:

- 2018: „Analiza zawartości produktów zaawansowanej glikacji i ich receptorów w surowicy krwi pacjentów z cukrzycą typu II” Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska
- 2024: „Opracowanie metod oznaczania stężenia wybranych receptorów dla produktów zaawansowanej glikacji w surowicy pacjentów z cukrzycą typu 2 z uwzględnieniem wpływu COVID-19”, Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska

6.1.5. Opieka nad praktykantami

- Opieka nad 5 studentami podczas odbywania praktyk zawodowych w Zakładzie Biochemii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

6.2. Opis działalności organizacyjnej

6.2.1. Działalność organizacyjna na rzecz Uczelni

- Członek Rady Wydziału Medycznego na Politechnice Wrocławskiej- od 1 października 2024
- Członek zespołu ds. Ewaluacji- kryterium 3- od 30 października 2024
- Członek Wydziałowej Komisji ds. Ewaluacji na Wydziale Medycznym Politechniki Wrocławskiej - od 7 listopada 2024 r.
- Członek Wydziałowej Komisji ds. Jakości Kształcenia na Wydziale Medycznym Politechniki Wrocławskiej - od 7 listopada 2024 r.

6.2.2. Organizacja konferencji

II Konferencja Szkoleniowa „Multi-omika – biologia systemów w badaniach medycznych”. 21 czerwca 2018 r Wrocław, uczestnictwo w Komitecie organizacyjnym.

III Konferencja Szkoleniowa „Multi-omika – biologia systemów w badaniach medycznych”, 28 listopada 2019 r. Wrocław, uczestnictwo w Komitecie organizacyjnym.

6.2.3. Nagrody za osiągnięcia organizacyjne

Nagroda JM Rektora UMed za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy organizacyjnej w 2021 roku- nagroda zespołowa II stopnia za osiągnięcie „Zaczarowane laboratorium biochemii”.

6.2.4. Organizacja wydarzeń popularnonaukowych

1. Organizacja wydarzenia na XXVI Dolnośląskim Festiwalu Nauki 2023: laboratorium z pokazem, pt. „Czego nie mówi ci nauczyciel, czyli cała prawda o medycynie” 18.09.2023.
2. Organizacja wydarzenia pt. „Biała wyspa wiedzy III” w Szkole Podstawowej w Łozinie (wydarzenie pod patronatem JM Prof. Dr hab. Piotra Ponikowskiego) 5.09.2023.
3. Organizacja wydarzenia na XXV Dolnośląskim Festiwalu Nauki 2022: wykład z dyskusją, pt. „Suplementy diety dla sportowców- fakty i mity” 19.09.2022, 20.09.2022.
4. Organizacja wydarzenia na XXIV Dolnośląskim Festiwalu Nauki 2021: laboratorium z pokazem, pt. „Zaczarowane laboratorium biochemii” 17.09.2021.
5. Organizacja wydarzenia na XXIV Dolnośląskim Festiwalu Nauki 2021: laboratorium z pokazem, pt. „Uciekające kolory- chromatografia” 17.09.2021.

6. Organizacja zajęć dla uczniów Liceum Ogólnokształcącego nr VIII im. Bolesława Krzywoustego we Wrocławiu pt. „Jak w laboratorium badamy białka i po co?”, 10.12.2021.
7. Organizacja wydarzenia na XXIII Dolnośląskim Festiwalu Nauki 2020: laboratorium z pokazem, pt. „Zaczarowane laboratorium biochemii” 23.09.2020.
8. Organizacja wydarzenia na Nocy Laboratoriów: laboratorium z pokazem, 19.10.2019.
9. Organizacja wydarzenia pt. „Biała wyspa wiedzy” podczas festynu „Lato w Łozinie” 10.08.2019.
10. Organizacja wydarzenia na XXI Dolnośląskim Festiwalu Nauki 2018: laboratorium z pokazem, pt. „DNA w każdym domu” 25.09.2018, 26.09.2018.
11. Organizacja wydarzenia pt. „Biała wyspa wiedzy” podczas wydarzenia „XVII Dni Gminy Długołęka” 24.06.2018.
12. Organizacja wydarzenia na Nocy Laboratoriów: laboratorium z pokazem, 20.10.2018.

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

Informuję o zakwalifikowaniu się do programu Erasmus+ dla pracowników Politechniki Wrocławskiej (Erasmus+ Staff Mobility For Training), w ramach którego zawarłam z Georgian Technical University, Tbilisi, Georgia, umowę o mobilności (Mobility Agreement), zgodnie z którą w dniach 10/06/2025 - 16/06/2025 wygłoszę 4 wykłady w jednostce: Faculty Of Agricultural Sciences and Biosystem Engineering, Georgian Technical University, Tbilisi, Georgia.

Informuję o zatrudnieniu w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na stanowisku Starszy Specjalista w okresie od 1 marca 2024 r. do 30 września 2024 r. Jest to państwowa jednostka organizacyjna, pełniąca funkcje opiniotwórcze i doradcze dla Ministra Zdrowia.



(podpis wnioskodawcy)