

**Autoreferat wraz z wykazem opublikowanych prac naukowych lub
twórczych prac zawodowych wraz z informacją o osiągnięciach
dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.**

1. Imię i nazwisko: **Agnieszka Dettlaff-Pokora**

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

- 2000 rok – tytuł magistra biotechnologii, specjalizacja biotechnologia, uzyskany w Katedrze Biotechnologii na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG i AMG, na podstawie pracy pt: *Polimorfizm w kodonie 72 białka p53 pacjentek z rakiem szyjki macicy i zdrowych z terenu Polski.*

- 2005 rok – stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku (AMG) na podstawie pracy pt: *Aktywność telomerazy i poziom katalitycznej podjednostki fosfatazy białek typu 2A w raku pęcherza moczowego.*

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- 2000 – 2006 r. asystent, Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Gdańsku.

- 2006 – 2016 r. adiunkt, Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Gdańsku / Gdański Uniwersytet Medyczny (od 2009).

- od 2016 r. do chwili obecnej starszy wykładowca, Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny.

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:

Wpływ lipektomii na metabolizm lipidów i ekspresję genów kodujących neuropeptydy podwzgórza regulujące spożycie pokarmu

Jako osiągnięcie naukowe przedstawiam cykl publikacji, w skład którego wchodzi 4 prace oryginalne (z tego 3 opublikowane latach 2015-2016 i 1 w 2018), w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (przedstawione poniżej jako prace: 1 – 4) o skumulowanym IF = 11,391 i punktacji MNiSW = 85). Prace oryginalne dotyczą wpływu chirurgicznego usunięcia trzech skupisk łatwo dostępnej tkanki tłuszczowej: a) tkanki podskórnej z okolic pachwiny (ang.: *inguinal adipose tissue*); b) zaotrzewnowej (ang.: *retroperitoneal adipose tissue*); c) najądrzy (ang.: *epididymal adipose tissue*) na: 1) ekspresję genów kodujących oreksygenne i anoreksygenne neuropeptydy podwzgórza; 2) na ekspresję genu kodującego leptynę w tkance tłuszczowej i stężenie leptyny w surowicy krwi oraz 3) na ekspresję genów kodujących białka

(enzymatyczne i nieenzymatyczne) uczestniczące bezpośrednio bądź pośrednio w metabolizmie lipidów u szczurów.

1. **A. Dettlaff-Pokora**, T. Śledziński, J. Świerczyński (2015) Up-regulation of orexigenic and down-regulation of anorexigenic neuropeptide gene expression in rat hypothalamus after partial lipectomy. *J. Appl. Biomed.* vol. 13, nr 2, s. 105-112. (IF=1,509, MNiSW: 20)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu i wykonaniu wszystkich doświadczeń, analizie statystycznej, interpretacji i opracowaniu wyników badań, napisaniu części manuskryptu i opracowaniu rycin oraz redakcji tekstu.

Mój udział procentowy szacuję na około 70%

2. **A. Dettlaff-Pokora**, T. Śledziński, J. Świerczyński (2015) Up-regulation Mttp and Apob gene expression in rat liver is related to post-lipectomy hypertriglyceridemia. *Cell. Physiol. Biochem.* vol. 36, nr 5, s. 1767-1777. (IF = 4,952, MNiSW=25)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu i wykonaniu wszystkich doświadczeń, analizie statystycznej, interpretacji i opracowaniu wyników badań, napisaniu części manuskryptu i opracowaniu rycin oraz redakcji tekstu.

Mój udział procentowy szacuję na około 70%

3. **A. Dettlaff-Pokora**, E. Sucaszewska-Szulc, T. Śledziński (2018) Up-regulation of PCSK9 gene expression and diminished level of LDL-receptor in rat liver as a potential cause of post-lipectomy hypercholesterolemia. *Mol.Cell.Biochem.* *Praca przyjęta do druku 2018*, doi: 10.1007/s11010-018-3484-8.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu i wykonaniu wszystkich doświadczeń (za wyjątkiem doświadczeń z wyciszaniem ekspresji mRNA HNF1 α), analizie statystycznej, interpretacji i opracowaniu wyników badań, napisaniu części manuskryptu i opracowaniu rycin oraz redakcji tekstu.

Mój udział procentowy szacuję na około 70%

4. **A. Dettlaff-Pokora**, T. Śledziński, J. Świerczyński (2016) Upregulation of Pnpla2 and Abhd5 and downregulation of G0s2 gene expression in mesenteric white adipose tissue of partially lipectomized rats-a possible cause of elevated concentration of circulating NEFA. *Mol.Cell.Biochem.* 422:21-29. (IF = 2,669, MNiS = 20)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu i wykonaniu wszystkich doświadczeń, analizie statystycznej, interpretacji i opracowaniu wyników badań, napisaniu części manuskryptu i opracowaniu rycin oraz redakcji tekstu.

Mój udział procentowy szacuję na około 70%

Sumaryczny IF wszystkich prac stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi 11,391, a punktacja MNiSW 85.

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

Tkanka tłuszczowa pełni wiele funkcje w organizmie człowieka i zwierząt. Dwie z tych funkcji: a) rola w magazynowaniu lipidów i b) rola endokrynną, zasługują na szczególną uwagę.

Tkanka tłuszczowa jako magazyn lipidów

Tkanka tłuszczowa stanowi główny magazyn lipidów, głównie triacylogliceroli (TAG), odpowiedzialny za po posiłkowe usuwanie z krwioobiegu TAG zawartych w chylomikronach (zawierających lipidy pochodzące głównie ze spożytego pokarmu) i VLDL (zawierających lipidy syntetyzowane głównie z węglowodanów w wątrobie) oraz magazynowanie ich w postaci kropli lipidowych. W okresie między posiłkami oraz w czasie głodzenia, z TAG zmagazynowanych w tkance tłuszczowej uwalniane są do krwioobiegu wolne kwasy tłuszczowe, które stanowią substraty energetyczne dla wielu narządów głównie mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego i kory nerki, a w wątrobie dodatkowo są substratami do biosyntezy ciał ketonowych. Kwasy tłuszczowe mogą również pełnić różne funkcje regulacyjne, wpływając na ekspresję genów związanych z metabolizmem lipidów, obniżając lipogenezę i zwiększając β -oksydację kwasów tłuszczowych [1]. Patologiczny, długotrwały nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych przyczynia się do niewrażliwości tkanek na insulinę, zaś w trzustce powoduje stres oksydacyjny, stres retikulum endoplazmatycznego oraz stan zapalny, procesy, które prowadzą do dysfunkcji komórek β trzustki, a w konsekwencji do zmniejszonego wydzielania insuliny [1]. Wolne kwasy tłuszczowe mogą także stanowić substraty do syntezy związków biologicznie czynnych (np. prostaglandyn).

Tkanka tłuszczowa jako narząd endokrynną

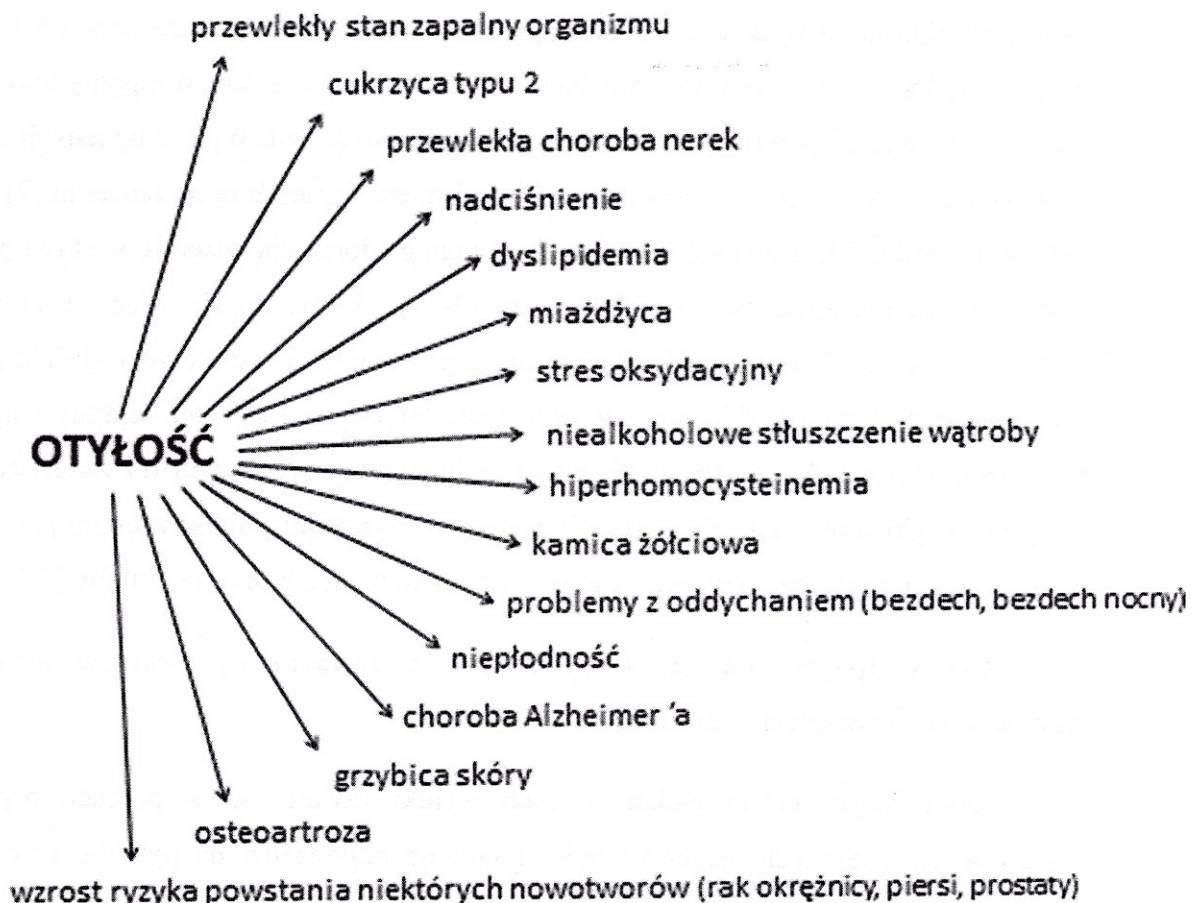
Tkanka tłuszczowa jest największym ze względu na masę (kilka kilogramów u dorosłego, nieotyłego człowieka) i ilość (ponad 600) produkowanych i wydzielanych substancji czynnych, takich jak: adipokiny/adipocytokiny, hormony steroidowe, prostaglandyny, tlenek azotu, adenozyne i endokanabinoidy [2]. Ważną rolę odgrywają produkowane przez tkankę tłuszczową i wydzielane do krwi adipokiny, adipocytokiny (Ryc. 1), które wpływają na metabolizm wielu narządów [3].



Ryc. 1. Główne funkcje adipokin. (za: [2], zmodyfikowano)

Zawartość TAG w tkance tłuszczowej ma wpływ na jej funkcję endokrynną. Jest ona w ten sposób zdolna regulować łaknienie na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Adipocyt zawierający duże ilości TAG (adipocyt o dodatnim bilansie energetycznym) uwalnia do krwioobiegu leptynę, która wiąże się do specyficznych receptorów błonowych obecnych w komórkach jąder podwzgórza. Skutkiem tego jest obniżenie spożycia pokarmu i wzrost utleniania kwasów tłuszczowych, co ma zapobiec dalszemu przekarmieniu i zmniejszyć masę ciała [4].

Masa tkanki tłuszczowej zależy bezpośrednio od ilości spożywanego pokarmu i aktywności fizycznej. Nadmierne spożycie pokarmu przy małej aktywności fizycznej zwykle prowadzi do nadwagi bądź otyłości. Z kolei otyłość związana jest z wieloma chorobami jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek, nadciśnienie, miażdżycy i inne (Ryc.2).



Ryc. 2. Choroby związane z otyłością (za: [2], zmodyfikowano)

Patologiczne zmiany obserwowane są również przy zbyt małej ilości spożywanego pokarmu u osób chorujących na anoreksję (*anorexia nervosa*). Te dwa skrajne stany patologiczne (nadmiar i niedobór/utrata masy tkanki tłuszczowej) prowadzą do poważnych zaburzeń funkcji organizmu. Podstawą tych zaburzeń jest ilość i funkcja tkanki tłuszczowej.

Do zaniku lub niewykształcenia tkanki tłuszczowej dochodzi w grupie rzadkich chorób, zwanych lipodystrofiami. W chorobach tych obserwuje się oporność na insulinę i ektopowe gromadzenie lipidów w innych niż tkanka tłuszczowa narządach. Szybkiemu stłuszczeniu wątroby często towarzyszy miażdżycy, ponieważ jeden z głównych magazynów cholesterolu, jakim jest tkanka tłuszczowa uległ częściowemu lub całkowitemu zanikowi.

W przypadku osób o prawidłowej masie ciała często wykonywanym zabiegiem prowadzącym do obniżenia masy tkanki tłuszczowej jest liposukcja. Ten zabieg medycyny kosmetycznej wykonywany jest zazwyczaj u osób zdrowych. Nasuwa się więc pytanie jaki wpływ ma zabieg liposukcji na metabolizm człowieka zdrowego, pozbawianego w krótkim czasie znaczącej masy tkanki tłuszczowej. Wnioski płynące z badań osób poddanych

zabiegowi liposukcji są sprzeczne. Badając wpływ usunięcia tkanki tłuszczowej (liposukcji) na stężenie leptyny we krwi obserwowano obniżenie [5], jak i wzrost leptyny trwające kilka tygodni i zazwyczaj powracające do poziomu wyjściowego [6]. Wpływ liposukcji na poziom TAG w surowicy jest również kontrowersyjny: istnieją doniesienia o obniżeniu [7], wzroście [8] i braku zmian [9]. Również w przypadku zmian poziomu cholesterolu we krwi po zabiegu liposukcji nie ma zgodności wśród badaczy [9-17]. Wydawało się więc, że zastosowanie odpowiedniego modelu doświadczalnego, może przynajmniej częściowo wyjaśnić przyczynę występowania dużych rozbieżności w wynikach dotyczących stężenia leptyny i lipidów we krwi osób poddanych liposukcji lub innym zabiegom prowadzącym do znacznego ubytku masy ciała (głównie tkanki tłuszczowej) pomiędzy wynikami publikowanymi przez różnych autorów oraz poznać molekularne podstawy zaburzeń w metabolizmie lipidów [5-17].

Cel podjętych badań, których wyniki zawarte są pracach oryginalnych stanowiących osiągnięcie naukowe.

Zasadniczym celem badań, których wyniki zawarte są w pracach oryginalnych stanowiących osiągnięcie naukowe było uzyskanie odpowiedzi na pytanie: Czy usunięcie tkanki tłuszczowej u zdrowego szczura karmionego normalną (typową) paszą wpływa na:

- a) ekspresję genów kodujących neuropeptydy oreksygenne (neuropeptyd Y — NPY, białko Agouti - AgRP) i anoreksygenne (proopiomelanokortyna – POMC; transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą – CART - *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*);
- b) ekspresję genu kodującego leptynę i jej stężenie we krwi;
- c) na ekspresję genów kodujących białka uczestniczące w metabolizmie lipidów w narządach szczura;
- d) stężenie TAG, wolnych kwasów tłuszczowych i cholesterolu w surowicy krwi;
- e) zawartość TAG i cholesterolu w wątrobie;
- f) ilość spożywanego pokarmu;
- g) masę ciała szczurów oraz masę krezkowej tkanki tłuszczowej (ang. *mesenteric adipose tissue*).

W modelu szczurzym (samców) możliwe jest chirurgiczne usunięcie tkanki tłuszczowej w trzech lokalizacjach anatomicznych: a) tkanki podskórnej z okolic pachwiny, b) zaotrzewnowej i c) z najądrzy. Tkanka tłuszczowa obecna w tych trzech miejscach stanowi w sumie około 75-80% tkanki tłuszczowej samców szczura [18]. Tkanką tłuszczową pozostawioną u szczurów do końca eksperymentu była krezkowa tkanka tłuszczowa.

Wydaje się, że ten model doświadczalny najlepiej odpowiada (symuluje) zabiegom liposukcji wykonywanym u ludzi. Można więc przypuszczać, że u osób poddanych zabiegom liposukcji zachodzą podobne zmiany w ekspresji genów kodujących: a) oreksygenne i anoreksygenne neuropeptydy podwzgórza; b) leptynę; c) białka uczestniczące w metabolizmie lipidów oraz d) zmiany w stężeniu leptyny i lipidów we krwi. Mogą za tym przemawiać wyniki innych badaczy, którzy wykazali zmniejszenie poziomu leptyny w surowicy w modelu zwierzęcym i zauważyli wzrost apetytu [19,20]. Istnieją także doniesienia, w których zmiana stężenia leptyny we krwi nie została stwierdzona, prawdopodobnie na skutek zbyt małej ilości usuniętej tkanki tłuszczowej [21,22].

Niewykluczone, że podobne zmiany w ekspresji wyżej wymienionych genów oraz zmiany w stężeniu krążących lipidów zachodzą również w innych stanach związanych ze zmniejszeniem masy tkanki tłuszczowej (masy ciała) jak np. po: a) zabiegach bariatrycznych [23] stosowanych w leczeniu otyłości czy stanach patologicznych przebiegających ze znaczną utratą masy ciała, takich jak kacheksja nowotworowa czy lipodystrofia [24,25].

W pracy opublikowanej w *J. Appl. Biomed.* (2015, praca nr 1) stwierdziłam, że szczury poddane zabiegowi lipektomii:

1. Zwiększały masę ciała w szybszym tempie i zjadały więcej paszy niż szczury kontrolne.
2. Charakteryzowały się obniżonym poziomem leptyny w surowicy. Przyczyną obniżenia stężenia leptyny w surowicy było znaczne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej (spowodowane jej wycięciem) i nieznaczne obniżenie ekspresji genu kodującego leptynę w tkance tłuszczowej.
3. Charakteryzowały się podwyższonym poziomem ekspresji genów kodujących NPY i AgRP w podwzgórzu.

4. Charakteryzowały się obniżonym poziomem ekspresji genów kodujących POMC i CART w podwzgórzu.

Otrzymane wyniki sugerują, że zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w wyniku jej chirurgicznego usunięcia (jak w zastosowanym i opisanym w publikacjach 1-4 modelu doświadczalnym) prowadzi do znacznego obniżenia stężenia leptyny we krwi. To z kolei, prawdopodobnie, powoduje: a) wzrost ekspresji genów kodujących NPY i AgPR oraz b) obniżenie ekspresji genów kodujących POMC i CART w podwzgórzu. Konsekwencją zmian w ekspresji genów kodujących neuropeptydy oreksygenne i anoreksygenne jest wzrost spożycia paszy przez szczury i szybsze tempo ich wzrostu. Teoretycznie do podobnych zmian może dochodzić: a) po zabiegach liposukcji oraz b) u niektórych osób otyłych poddanych zabiegom bariatrycznym. Może to wyjaśnić przyczynę zdarzających się niepowodzeń (brak obniżenia masy ciała) obserwowanych u niektórych pacjentów po zabiegach bariatrycznych [26].

W pracy opublikowanej w *Cell. Physiol. Biochem.* (2015; praca nr 2) wykazano, że w wyniku lipektomii:

1. Wzrasta zawartość lipidów (TAG i cholesterolu) w wątrobie.
2. Wzrasta aktywność syntazy kwasów tłuszczowych (FAS) oraz wzrasta poziom mRNA acylotransferaz uczestniczących w syntezie TAG (acylotransferazy 3-fosfoglicerolu 1, acylotransferazy diacyloglicerolu 1 i 2) w wątrobie.
3. Podwyższeniu ulega poziom białek związanych z eksportem lipidów MTP (*Microsomal Triglyceride Transport Protein*) i ApoB-100 (*Apolipoprotein B-100*) – głównej apoproteiny VLDL w wątrobie. Może to sugerować wzmożone składanie VLDL i zwiększony ich transport do krwi.
4. Podwyższeniu ulega poziom czynnika transkrypcyjnego regulującego lipogenezę - białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na sterole (SREBP-1 - *Sterol Regulatory Element-Binding Protein – 1*).
5. Podwyższeniu ulega poziom czynników transkrypcyjnych z rodziny HNF (*Hepatocyte Nuclear Factor*): a) HNF1 α i b) HNF4 α .

Uzyskane wyniki wskazują, że lipektomia związana jest ze znacznym wzrostem poziomu HNF1 α i HNF4 α w wątrobie. Wzrost tych czynników transkrypcyjnych prawdopodobnie odpowiada za wzrost poziomu SREBP-1. To z kolei może prowadzić do: a) wzmożonej syntezy kwasów tłuszczowych w wątrobie, b) wzmożonej syntezy triacylogliceroli w

wątrobie i c) wzmożonego składania i wydzielania VLDL do krwi. Konsekwencją tych zaburzeń na poziomie molekularnym jest wzrost poziomu TAG w wątrobie i wzrost stężenia TAG we krwi. Zwiększonej syntezy lipidów spowodowanej wzrostem ekspresji genów kodujących białka enzymatyczne i nieenzymatyczne uczestniczące w tym procesie, sprzyja wzrost spożycia pokarmów przez zwierzęta podane lipektomii (wyniki opublikowane w pracy 1).

W pracy opublikowanej w *Mol. Cell. Biochem.* (2018; praca nr 3) wykazano, że u szczurów poddanych lipektomii dochodzi do:

1. Wzrostu poziomu cholesterolu wolnego i estrów cholesterolu w wątrobie.
2. Wzrostu stężenia pro-miażdżycowych lipoprotein (VLDL-cholesterolu i LDL-cholesterolu) w surowicy.
3. Obniżenia stężenia HDL-cholesterolu (antymiażdżycowej frakcji lipoprotein).
4. Obniżenia poziomu receptora LDL (LDL-R) w wątrobie.
5. Zwiększenia poziomu negatywnego regulatora receptora LDL jakim jest PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin*) – wydzielnicza, serynowa endoproteaza strukturalnie podobna do proteaz bakteryjnych (subtilizyn) i drożdżowych (kexin).

Ponadto w pracy opublikowanej w *Mol. Cell. Biochem.* (2019; praca nr 3) wykazano, że wyciszenie ekspresji genu kodującego HNF1 α przy pomocy specyficznych siRNA w komórkach HepG2, spowodowało równoczesne wyciszenie ekspresji genu kodującego PCSK9.

Wyniki badań zawartych w publikacji 3 wskazują, że nadekspresja genów kodujących HNF w wątrobie szczurów poddanych lipektomii, może prowadzić do nadekspresji genu kodującego PCSK9. Nadekspresja genu kodującego PCSK9 związana ze wzrostem poziomu PCSK9 jest prawdopodobną przyczyną obniżenia poziomu receptora LDL. To z kolei może być przyczyną hipercholesterolemii obserwowanej w tej grupie szczurów.

Podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy osób chorych na lipodystrofię [27], czy pacjentów po zabiegach bariatrycznych było wcześniej obserwowane [28]. Przyczyny tego zjawiska nie są znane. Można jedynie przypuszczać, że wzmożona lipogeneza w wątrobie (wyniki przedstawione w pracy 2) i zmniejszona masa tkanki

tłuszczowej (a w konsekwencji zmniejszone pobieranie wolnych kwasów tłuszczowych przez tkankę tłuszczową) może być jedną z przyczyn wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) we krwi pacjentów z lipodystrofią i po zabiegach bariatrycznych. Ling i wsp. [21] stwierdził, że w wątrobie szczurów poddanych lipektomii wzrasta ekspresja genu kodującego lipazę wrażliwą na hormon (HSL – Hormone-Sensitive Lipase) i zasugerował, że wątroba może być jedynym źródłem wolnych kwasów tłuszczowych. To skłoniło mnie do podjęcia badań na ekspresją genów kodujących białka (enzymatyczne i nieenzymatyczne) uczestniczące w procesie lipolizy w krezkowej tkance tłuszczowej u szczurów poddanych lipektomii.

W pracy opublikowanej w *Mol. Cell. Biochem.* (2016, praca nr 4) przedstawiono wyniki dotyczące procesu lipolizy w krezkowej tkance tłuszczowej szczurów poddanych zabiegowi lipektomii. Wykazano, że u szczurów poddanych lipektomii dochodzi do:

1. Wzrostu poziomu mRNA i białka ATGL (*Adipose Triglyceride Lipase*), lipazy charakterystycznej dla tkanki tłuszczowej.
2. Wzrostu ekspresji aktywatora ABHD5 (*Abhydrolase Domain Containing 5*) – aktywatora ATGL i obniżenia poziomu G0S2 (*G0/G1 Switch 2*) – inhibitora ATGL
3. Wzrostu poziomu mRNA i białka HSL.
4. Wzrostu szybkości lipolizy w adipocytach izolowanych z krezkowej tkanki tłuszczowej (mierzonej jako uwalnianie glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych).
5. Zbadano również aktywność palmitoilotransferazy karnitynowej 1 (CPT1 - *Carnitine Palmitoyltransferase 1*) w wątrobie, korze nerki i mięśniach szkieletowych. Nie stwierdzono zmian w aktywności tego enzymu u szczurów poddanych lipektomii. Ponadto zbadano utlenianie palmitoilo-karnityny (+jabłczan) w mitochondriach wyizolowanych z tych tkanek i nie stwierdziliśmy żadnych zmian w zużyciu tlenu.

Wyniki przedstawione w pracy 4 sugerują, że wzmożona lipoliza w krezkowej tkance tłuszczowej szczurów poddanych zabiegowi lipektomii może być jedną z istotnych przyczyn wzrostu stężenia FFA w surowicy.

Wnioski końcowe

Podsumowując wyniki badań przedstawionych jako osiągnięcie naukowe można stwierdzić, że częściowe chirurgiczne usunięcie tkanki tłuszczowej u szczura prowadzi do:

1. Podwyższonego poziomu ekspresji genów kodujących NPY i AgRP oraz obniżonego poziomu ekspresji genów kodujących POMC i CART w podwzgórzu. Konsekwencją tych zmian jest zwiększone łaknienie i szybszy wzrostu masy szczurów. Prawdopodobną przyczyną tych zmian jest obniżone stężenie leptyny we krwi, głównie spowodowane usunięciem znacznej ilości tkanki tłuszczowej (głównego źródła leptyny).

2. Podwyższonego poziomu ekspresji HNF1 α i HNF4 α w wątrobie. Wzrost tych czynników transkrypcyjnych prawdopodobnie odpowiada za wzrost poziomu SREBP-1 w wątrobie. To z kolei może prowadzić do: a) wzmożonej syntezy kwasów tłuszczowych w wątrobie, b) wzrostu syntezy triacylogliceroli w wątrobie i c) wzmożonego składania i wydzielania VLDL do krwi. Konsekwencją tych zaburzeń jest wzrost poziomu TAG w wątrobie stężenia TAG we krwi.

3. Nadekspresji genu kodującego PCSK9 (prawdopodobnie jako skutek nadekspresji genów kodujących HNF1 α i HNF4 α) i poziomu PCSK9, co jest prawdopodobną przyczyną obniżenia poziomu receptora LDL. To z kolei może być przyczyną hipercholesterolemii obserwowanej w tej grupie szczurów.

4. Zwiększonej lipolizy w krezkowej tkance tłuszczowej, co może być jedną z istotnych przyczyn wzrostu stężenia FFA w surowicy.

Na podstawie danych zawartych w piśmiennictwie dotyczącym zaburzeń lipidowych u osób ze zmniejszoną masą tkanki tłuszczowej (np.: po liposukcji, zabiegach bariatrycznych czy chorych z niektórymi postaciami lipodystrofii) oraz przedstawionych w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe, można przypuszczać, że zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej u ludzi może prowadzić do podobnych zaburzeń. Potwierdzenie tego przypuszczenia wymaga jednak dalszych badań.

Piśmiennictwo:

- [1] A. Meyers, T.M. Weiskittel, P. Dalhaimer. Lipid Droplets: Formation to Breakdown. *Lipids*. 2017, 52:465-475.
- [2] K. Karcz & O. Thomusch. *Principles of Metabolic Surgery*, Springer 2012, ISBN 978-3-642-02411-5.
- [3] M. Blüher, C.S. Mantzoros. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 2015, 64:131-145.
- [4] D. Chapelot, K. Charlot. Physiology of energy homeostasis: Models, actors, challenges and the glucostatic loop. *Metabolism*. 2018 Nov 27. pii: S0026-0495(18)30251-8.
- [5] J.A. Robles-Cervantes, E. Martínez-Abundis, M. González-Ortiz, L. Cárdenas-Camarena, E. Hernández-Salazar, R. Olvera-Ozuna. Behavior of insulin sensitivity and its relation to leptin and tumor necrosis factor-alpha in obese women undergoing liposuction: 6-month follow-up. *Obes Surg.*, 2007, 17:1242-1247.
- [6] Iu.V. Shcheglova, L.I. Belonogov, S.F. Malakhov. [The influence of liposuction on the blood leptin level]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2004;163:86-88.
- [7] E. Swanson. Prospective clinical study reveals significant reduction in triglyceride level and white blood cell count after liposuction and abdominoplasty and no change in cholesterol levels. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2011, 128:182e-197e.
- [8] J.A. Robles-Cervantes, T. Castillo-Salcedo, J. Guerrerosantos, M. González-Ortiz, E. Martínez-Abundis, J.F. Llamas-Moreno, M.G. Ramos-Zavala, M.P. Gallegos-Arreola. Behavior of visfatin in nonobese women undergoing liposuction: a pilot study. *Aesthet. Surg. J.*, 2010, 30:730-732.
- [9] B.S. Mohammed, S. Cohen, D. Reeds, V.L. Young, S. Klein. Long-term effects of large-volume liposuction on metabolic risk factors for coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16:2648-2651.
- [10] S. Klein, L. Fontana, V.L. Young, A.R. Coggan, C. Kilo, B.W. Patterson, B.S. Mohammed. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350:2549-2557.
- [11] E. Martínez-Abundis, C.A. Molina-Villa, M. González-Ortiz, J.A. Robles-Cervantes, J.A. Saucedo-Ortiz. Effect of surgically removing subcutaneous fat by abdominoplasty on leptin concentrations and insulin sensitivity. *Ann. Plast. Surg.*, 2007, 58:416-419.
- [12] B.S. Mohammed, S. Cohen, D. Reeds, V.L. Young, S. Klein. Long-term effects of large-volume liposuction on metabolic risk factors for coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16:2648-2651.
- [13] E. Fabbrini, R.A. Tamboli, F. Magkos, P.A. Marks-Shulman, A.W. Eckhauser, W.O. Richards, S. Klein, N.N. Abumrad. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology*, 2010, 139:448-455.

- [14] F. D'Andrea, R. Grella, M.R. Rizzo, E. Grella, R. Grella, G. Nicoletti, M. Barbieri, G. Paolisso. Changing the metabolic profile by large-volume liposuction: a clinical study conducted with 123 obese women. *Aesthetic Plast. Surg.*, 2005, 29:472-478.
- [15] D.A. Davis, D.M. Pellowski, D.A. Davis, W.T. Donahoo. Acute and 1-month effect of small-volume suction lipectomy on insulin sensitivity and cardiovascular risk. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2006, 30:1217-1222.
- [16] S.Y. Giese, E.J. Bulan, G.W. Commons, S.L. Spear, J.A. Yanovski. Improvements in cardiovascular risk profile with large-volume liposuction: a pilot study. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2001, 108:510-519.
- [17] J.A. Robles-Cervantes, S. Yáñez-Díaz, L. Cárdenas-Camarena. Modification of insulin, glucose and cholesterol levels in nonobese women undergoing liposuction: is liposuction metabolically safe? *Ann. Plast. Surg.*, 2004, 52:64-67.
- [18] X. Remesar, J.A. Fernández-López, M.T. Blay, P. Savall, A. Salas, M. Díaz-Silva, M. Esteve, M.M. Grasa, M. Alemany. Effect of oral oleoyl-estrone on adipose tissue composition in male rats. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002, 26:1092-1102.
- [19] I. Gabriely, X.H. Ma, X.M. Yang, G. Atzmon, M.W. Rajala, A.H. Berg, P. Scherer, L. Rossetti, N. Barzilai. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes*, 2002, 51:2951-2958.
- [20] J. Moitra, M.M. Mason, M. Olive, D. Krylov, O. Gavrilova, B. Marcus-Samuels, L. Feigenbaum, E. Lee, T. Aoyama, M. Eckhaus, M.L. Reitman, C. Vinson. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev.*, 1998, 12:3168-3181.
- [21] B.L. Ling, C.T. Chiu, H.C. Lu, J.J. Lin, C.Y. C.Y. Kuo, F.P. Chou. Short and long-term impact of lipectomy on expression profile of hepatic anabolic genes in rats: a high fat and high cholesterol diet-induced obese model. *PLoS One.*, 2014, 9:e108717.
- [22] A.A. Bueno, C.A. Habitante, L.M. Oyama, D. Estadella, E.B. Ribeiro, C.M. Oller do Nascimento. White adipose tissue re-growth after partial lipectomy in high fat diet induced obese wistar rats. *J. Physiol. Sci.*, 2011, 61:55-63.
- [23] I. Kruljac, G. Mirošević, L.S. Kirigin, M. Nikolić, N. Ljubičić, I. Budimir, M. Bekavac Bešlin, M. Vrkljan. Changes in metabolic hormones after bariatric surgery and their predictive impact on weight loss. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2016, 85:852-860.
- [24] P. Mondello, A. Lacquaniti, S. Mondello, D. Bolignano, V. Pitini, C. Aloisi, M. Buemi. Emerging markers of cachexia predict survival in cancer patients. *BMC Cancer.*, 2014, 14:828.
- [25] H. Schlögl, K. Müller, A. Horstmann, K. Miehle, J. Püschel, A. Villringer, B. Pleger, M. Stumvoll, M. Fasshauer. Leptin Substitution in Patients With Lipodystrophy: Neural Correlates for Long-term Success in the Normalization of Eating Behavior. *Diabetes*, 2016, 65:2179-2186.
- [26] M.A. Janse Van Vuuren, E. Strodl, K.M. White, P.D. Lockie. Emotional food cravings predicts poor short-term weight loss following laparoscopic sleeve gastrectomy. *Br. J. Health. Psychol.*, 2018, 23:532-543.

[27] E1. Bobbioni-Harsch, P. Morel, O. Huber, F. Assimacopoulos-Jeannet, G. Chassot, T. Lehmann, M. Volery, A. Golay. Energy economy hampers body weight loss after gastric bypass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85:4695-4700.

[28] R.A. Hegele, M.E. Kraw, M.R. Ban, B.A. Miskie, M.W. Huff, H. Cao. Elevated serum C-reactive protein and free fatty acids among nondiabetic carriers of missense mutations in the gene encoding lamin A/C (LMNA) with partial lipodystrophy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23:111-116.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

1. Pokora, W., Aksmann, A., Baścik-Remisiewicz, A., **Dettlaff-Pokora A.**, & Tukaj, Z. (2018). Externally applied Hydrogen peroxide modifies cell cycle of *Chlamydomonas reinhardtii*. *J. Plant Physiol.*, 230, 61-72. **IF 3.121; MNiSW 35**
2. Pokora, W., Aksmann, A., Baścik-Remisiewicz, A., **Dettlaff-Pokora, A.**, Rykaczewski, M., Gappa, M., & Tukaj, Z. (2017). Changes in nitric oxide/hydrogen peroxide content and cell cycle progression: Study with synchronized cultures of green alga *Chlamydomonas reinhardtii*. *J. Plant Physiol.*, 208: 84-93. **IF 3.121; MNiSW 35**
3. Kaska Ł, Sledzinski T., Chomiczewska A., **Dettlaff-Pokora A.**, Swierczynski J. (2016) Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J. Gastroenterol.*, 22: 8698-8719. **IF 3.365; MNiSW 25**
4. Aksmann, A., Pokora, W., Baścik-Remisiewicz, A., **Dettlaff-Pokora, A.**, & Tukaj, Z. (2016). High hydrogen peroxide production and antioxidative enzymes expression in the *Chlamydomonas reinhardtii cia3* mutant with an increased tolerance to cadmium and anthracene. *Phycol. Res.*, 64:300-311. **IF 1.338 MNiSW: 25**
5. Aksmann A., Pokora W., Baścik-Remisiewicz A., **Dettlaff-Pokora A.**, Wielgomas B., Dziadziuszko M., Tukaj Z. (2014) Time-dependent changes in antioxidative enzyme expression and photosynthetic activity of *Chlamydomonas reinhardtii* cells under acute exposure to cadmium and anthracene. *Ecotox. Environ. Saf.*, 110: 31-40 **IF 2,482; MNiSW: 30**
6. Pokora W., **Dettlaff-Pokora A.**, Tukaj Z. (2011). Expression of superoxide dismutase isoforms in *Desmodesmus subspicatus* cells exposed to anthropogenic contaminants. *Polish J. Environ. Stud.*, 20: 605-610. **IF:0,543; MNiSW:15**
7. Kaszubowska L., Kaczor J., Hak Ł, **Dettlaff-Pokora A.**, Szaryńska M., Kmiec Z. (2011) Sensitivity of natural killer cells to activation in the process of ageing is related to the oxidative and inflammatory status of the elderly. *J. Physiol. Pharmacol.*, 62:101-109. **IF 2.267; MNiSW:25**
8. **Dettlaff-Pokora A.**, Kostro J. (2010) Signal transducer and activator of transcription 3β in pancreatic cancer. *Centr. Eur. J. Biol.*, 5: 435-438. **IF 0.685; MNiSW:20**
9. Adrych K., Smoczyński M., Śledziński T., **Dettlaff-Pokora A.**, Goyke E., Świerczyński J. (2009) Increased serum resistin concentration in patients with chronic pancreatitis: possible cause of pancreatic fibrosis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 43:63-68. **IF 2.207; MNiSW 27.**

10. **Dettlaff-Pokora A.**, Świerczyński J., Szólkiewicz M., Rutkowski B. (2009) Genetyczne podłoże dyslipidemii. *Przegl. Lek.*, 5:239-242. **MNiSW 6**
11. Kaszubowska L., **Dettlaff-Pokora A.**, Hak Ł., Szaryńska M., Ryba M., Myśliwska J., Myśliwski A. (2008) Successful ageing of nonagenarians is related to the sensitivity of NK cells to activation. *J. Physiol. Pharmacol.*, 59, supp. 9, s:187-199. **IF 2.631; MNiSW:24.**
12. **Dettlaff-Pokora A.**, Świerczyński J. (2008) Nowe geny związane z miażdżycą. *Post. Biochem.*, 54:127-128. **MNiSW 4.**
13. **Dettlaff-Pokora A.**, Matuszewski M., Schlichtholz B. (2005) Telomerase activity in urine sediments as a tool for noninvasive detection of bladder cancer. *Cancer Lett.*, 222. 83-88. **IF 3.049; MNiSW 20.**
14. Turyn J., Schlichtholz B, **Dettlaff-Pokora A.**, Presler M., Goyke E., Matuszewski M., Kmieć Z., Krajka K., Świerczyński J. (2003) Increased activity of glycerol 3-phosphate dehydrogenase and other lipogenic enzymes in human bladder cancer. *Horm. Metab. Res.*, 35:565-569. **IF 1.669; MNiSW10.**
15. **Dettlaff-Pokora A.**, Schlichtholz B. (2003) Alternatywne wydłużanie telomerów. *Post. Biochem.*, 49:147-156. **MNiSW 5.**
16. **Dettlaff-Pokora A.**, Schlichtholz B. (2003) Diagnostyka i terapia fotodynamiczna nowotworów pęcherza moczowego. *Przegl. Lek.* 60:744-747. **MNiSW 5.**
17. Dybikowska A., **Dettlaff A.**, Konopa K., Podhajska A. (2000) p53 codon 72 polymorphism in cervical cancer patients and healthy women from Poland. *Acta Biochim. Pol.*, 47:1-4. **IF 0.749; MNiSW 8**

Prace, niewchodzące w skład osiągnięcia naukowego dotyczą 4 głównych zagadnień:

1. Metabolizmu lipidów w raku pęcherza moczowego i roli adipokin w chorobach trzustki.
2. Biochemicznych markerów diagnostycznych i prognostycznych w nowotworach:
 - a) szyjki macicy;
 - b) pęcherza moczowego;
 - c) trzustki
3. Funkcji komórek NK (*Natural Killer*) u osób starszych
4. Określenia toksyczności i mechanizmu działania wprowadzanych do środowiska substancji pochodzenia antropogenicznego na modelu synchronicznej hodowli komórek eukariotycznych.

Ad. 1

W pracy opublikowanej *Horm. Metab. Res.* 2003, 35, 565-569 (Praca nr. 14) (praca często cytowana – według bazy Scopus ponad 50 razy) wykazano po raz pierwszy, że w raku pęcherza moczowego dochodzi do wzrostu aktywności: a) dehydrogenazy 3-fosfoglicerolowej, b) ATP-liazy cytrynianowej i c) dehydrogenaz szlaku fosfopentozowego (glukozy 6-fosforanowej i 6-fosfoglukonianowej). Praca ta zawiera wyniki o znaczeniu poznawczym i potencjalnym znaczeniu praktycznym. Potencjalne znaczenie praktyczne wynika z faktu, że w diagnostyce raka pęcherza moczowego szczególnie ważnym materiałem diagnostycznym są komórki nowotworowe pojawiające się w moczu. Stosunkowo proste oznaczenie aktywności dehydrogenazy 3-fosfoglicerolowej i dehydrogenaz cyklu fosfopentozowego (zarówno metodami biochemicznymi jak i histochemicznymi) może być przydatne w diagnostyce raka pęcherza moczowego szczególnie we wczesnym stadium jego rozwoju. Praca ta powstała we współpracy Katedry Biochemii GUMed, Katedry Urologii GUMed oraz Katedry Immunologii i Histologii GUMed.

W pracy opublikowanej w *J. Clin. Gastroenterol.* 2009, 43, 63-68 (Praca nr. 9) stwierdzono, że w surowicy chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki dochodzi do wzrostu

stężenia rezystyny - adipokiny prozapalnej aktywującej odpowiedź immunologiczną m.in. aktywację IL-1, IL-2, IL-12 i TNF α . Wydaje się, że konsekwencją wzrostu stężenia rezystyny we krwi może być włóknienie trzustki. Ponadto wykazano, że: a) stężenie leptyny we krwi chorych na przewlekłe zapalenie trzustki obniża się (prawdopodobnie z powodu obniżenia masy tkanki tłuszczowej pacjentów) oraz b) stężenie adiponektyny nie zmienia się. Powyższe badania były prowadzone przy współpracy Katedry Biochemii GUMed, Biochemii Farmaceutycznej GUMed i Gastroenterologii i Hepatologii GUMed.

Ad. 2

Moja praca naukowa dotycząca szeroko rozumianej diagnostyki onkologicznej zaczęła się już na studiach magisterskich, a moja praca magisterska została opublikowana w *Acta Biochimica Polonica* 2000, 47:1-4 (Praca nr. 17) przez zespół Prof. Dr hab. Anny Podhajskiej z Katedry Biotechnologii MWB UG i AMG (teraz MWB i GUMed). W pracy tej pokazano po raz pierwszy, że w polskiej populacji częstość występowania poszczególnych wariantów polimorfizmu w kodonie dla 72 aminokwasu białka p53 w grupie pacjentek chorych na raka szyjki macicy i zdrowych nie różnią się. Podobnie nie było różnic pomiędzy grupą pacjentek, w których nowotworze można było wykryć wirusa HPV, a grupą pacjentek, u których wirusa nie było (lub było go zbyt mało). Po raz pierwszy w Polsce do badania polimorfizmu użyto specyficznej reakcji PCR, w której startery różniące się jednym nukleotydem rozpoznawały zmianę jednego nukleotydu w matrycy DNA. Przydatność kliniczna badania polimorfizmu R72P jest w dalszym ciągu szeroko dyskutowana i ze względu na różnice etniczne w niektórych populacjach u osób homozygotycznych *arg/arg* rokowania są gorsze. Pokazano, że częstość występowania takich homozygot w polskiej populacji wynosi około 70%. W polskiej populacji nikt moich badań nie powtarzał, a badania w Gdańsku nie były kontynuowane.

Po podjęciu pracy w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym trafiłam do zespołu dr hab. Beaty Schlichtholz w Katedrze i Zakładzie Biochemii GUMed kierowanej przez Prof. dr hab. Juliana Świerczyńskiego. W pierwszych latach mojej pracy naukowej brałam udział w realizacji grantu KBN 0670/P05/2001/20, którego celem było poszukiwanie nowych markerów diagnostycznych i prognostycznych w raku pęcherza moczowego. W pracy opublikowanej w *Cancer Letters*, 2005, 222. 83-88 (Praca nr. 13) pokazano dużą wartość

kliniczną badania aktywności telomerazy w osadach komórek z moczu, jako markera diagnostycznego. Badanie aktywności telomerazy nie nadaje się ona jednak na marker prognostyczny, ponieważ była aktywna w 90% osadów z moczu chorych na raka pęcherza moczowego bez względu na stopień złośliwości i zróżnicowania klinicznego. Rak pęcherza moczowego jest nowotworem wykrywanym często zbyt późno, stąd też potrzeba poszukiwania nowych, czulszych markerów diagnostycznych, a osad komórek z moczu jest łatwo dostępnym materiałem diagnostycznym. Powyższe badania były prowadzone przy współpracy Katedry Biochemii GUMed i Katedry Urologii GUMed.

W pracy opublikowanej w *Centr. Eur. J. Biol.*, 2010, 5: 435-438 (Praca nr. 8) pokazano, że izoforma STAT3 β (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) ulega ekspresji jedynie w tkance nowotworowej (i przyległej prawidłowej), a nie w tkankach pochodzących z trzustek zapalnych. Pokazano po raz pierwszy profil izofom STAT3 w raku trzustki i jak dotąd jedyny ich ekspresję w chronicznym zapaleniu trzustki. STAT3 ma dwie aktywne transkrypcyjnie izoformy: STAT3 α i STAT3 β . Konstytutywna aktywacja izoformy STAT3 β może prowadzić do białaczek, a białko ma ulega ekspresji po transformacji wirusem HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus type I). STAT3 α i STAT3 β ulegają ekspresji we wszystkich typach komórek, z dużą przewagą STAT3 α . Zmiana w kierunku przewagi STAT3 β może nastąpić pod wpływem stymulacji cytokinami. STAT3 α i STAT3 β mogą tworzyć homo- i heterodimery. Homodimery STAT3 β mają dłuższy czas półtrwania i mocniej wiążą się do elementów odpowiedzi w DNA niż heterodimery (homodimery STAT3 α wiążą się najslabiej). W ostatnim czasie badane są selektywne inhibitory aktywacji STAT3, które mogłyby być wykorzystane w terapii. Powyższe badania były prowadzone przy współpracy Katedry Biochemii GUMed i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej GUMed.

Ad.3

W badaniach prowadzonych we współpracy z Katedrą i Zakładem Histologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego badałam aktywności telomerazy w komórkach NK izolowanych z krwi obwodowej osób młodych, seniorów i osób w podeszłym wieku.

W pracy opublikowanej w *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008, 59, supp. 9, s:187-199 (Praca nr. 11) pokazano, że grupa najstarszych seniorów nie różni się pod względem zarówno liczby jak i odsetka komórek NK w populacji limfocytów od innych grup wiekowych. Komórki NK zachowują swoją aktywność przez całe życie, a nawet produkują więcej IFN γ w odpowiedzi na stymulację antygenem. IFN γ aktywuje makrofagi, limfocyty Th1, cytotoksyczne limfocyty T, neutrofile oraz stymuluje aktywność cytotoksyczną komórek NK przyczyniając się do zachowania dobrego stanu zdrowia osób starszych i bardzo starych. Jedną z możliwych przyczyn zachowanej aktywności komórek NK może być stabilizacja długości telomerów dzięki utrzymaniu aktywności telomerazy. Stwierdziliśmy, że z wiekiem istotnie długość ta spada w stosunku do obserwowanej u osób młodych, ale utrzymuje się potem na stabilnym poziomie w obu grupach seniorów. Aktywność telomerazy u osób starszych spadła dwukrotnie, a u bardzo starych spadła ośmiokrotnie. Komórki NK osób starszych i bardzo starych stymulowanych IL-2 wykazywały tendencję do aktywacji telomerazy: u młodych wzrost aktywności był czterokrotny, u starszych i bardzo starych siedmiokrotny. Pokazano, że nieswoista komponenta układu immunologicznego, której częścią są komórki NK może kompensować obniżenie aktywności swoistej wraz z wiekiem.

W pracy opublikowanej w *J. Physiol. Pharmacol.*, 2011, 62:101-109 (Praca nr. 7) pokazano, że stres oksydacyjny może być powodem zaobserwowanego skracania telomerów, ponieważ jego poziom wzrasta w procesie starzenia. Ilość grup -SH uległa obniżeniu u wszystkich seniorów, natomiast pojemność antyoksydacyjna surowicy obniża się tylko u osób starszych, u bardzo starych nie różniła się istotnie od poziomu obserwowanego u osób młodych. Pokazano także, że wraz z wiekiem poziom cytokin prozapalnych (IL-6 i TNF α) rośnie, co również jest charakterystyczne dla procesu starzenia. U osób starszych długość telomerów była skorelowana z ilością grup -SH i odwrotnie skorelowana z poziomem TNF α w surowicy krwi. Aktywność telomerazy była istotnie wyższa w komórkach NK, stymulowanych za pomocą IL-2 we wszystkich grupach wiekowych, przy czym najbardziej wrażliwe na stymulację okazały się komórki NK najstarszych seniorów. Układ immunologiczny wraz z wiekiem ulega aktywacji prawdopodobnie na skutek kumulatywnej ekspozycji na antygeny środowiskowe i patogeny, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu. Może to jednak prowadzić także do aktywacji telomerazy i polepszenia reaktywności komórek NK przyczyniając się do poprawy ogólnego stanu zdrowia osób starszych.

Ad.4.

Cykl prac 1, 2, 4, 5, 6 to prezentacja wyników badań prowadzonych we współpracy z Uniwersytetem Gdańskim (udział w realizacji grantu Iuventus Plus 0431/IP1/2011/71, grantu NCN 2012/07/B/NZ8/02789 i kolejnych grantów aż do dnia dzisiejszego), mających na celu stworzenie narzędzia badawczego pozwalającego na ewaluację skutków i mechanizmu działania wprowadzanych do środowiska wodnego substancji o mało znanym mechanizmie działania względem nie-docelowych organizmów wodnych. Testach toksykologicznych wykorzystywane są organizmy jednokomórkowe, a poprzez odpowiednie dobranie warunków prowadzenia hodowli wzrost wszystkich organizmów zostaje uporządkowany – zsynchronizowany. Wszystkie komórki znajdują się na tym samym etapie rozwoju ontogenetycznego – w tym samym momencie ich cyklu komórkowego, przez co analizy wykonywane na homogennej populacji organizmów mogą być interpretowane na poziomie zdarzeń zachodzących w pojedynczej komórce.

Praca opublikowana w *Polish J. Environ. Stud.*, 2011, 20: 605-610 (Praca nr. 6) ma charakter opracowania metodycznego. Wykazano aplikacyjność metody analizy aktywności izoform SOD, rozdzielanych w natywnej elektroforezie poliakrylamidowej. Technika oparta na densytometrycznej analizie intensywności wybarwienia prążków i porównaniu z wartościami referencyjnymi dla wzorca enzymatycznego umożliwiła precyzyjne oznaczanie aktywności poszczególnych izoenzymów SOD.

W pracach *Ecotox. Environ. Saf.*, 2014, 110: 31-40 i *Phycol. Res.*, 2016, 64:300-311 (Prace nr. 4 i 5) prześledzono sekwencję zmian molekularnych i fizjologicznych zachodzących w komórkach modelowej zielenicy *C. reinhardtii* eksponowanych na działanie typowych dla środowiska wodnego ksenobiotyków: antracenu (węglowodór aromatyczny) i kadmu (metal ciężki). W wyniku analizy zmian ilości transkryptów i aktywności poszczególnych izoform enzymów antyoksydacyjnych pokazano, że za ochronę mitochondrium przed RFT odpowiadają CAT oraz mitochondrialna izoforma Mn-SOD, podczas gdy chloroplastowa izoforma Mn-SOD jest głównym enzymem chroniącym to organelum. Jednocześnie czas 6 godzin po ekspozycji na dany ksenobiotyk był wystarczającym aby wydajnie zaindukować enzymatyczne mechanizmy ochronne, a średnio po 12 godzinach, wydajność procesów oksydo-redukcyjnych powracała do poziomu notowanego w komórkach kontrolnych. Znaczenie indukcji systemu antyoksydacyjnego badano z zastosowaniem mutantu *C. reinhardtii* cia3, o którym wiadomo, że jest on mniej wrażliwy na działanie ANT i Cd niż szczep dziki (WT). Poziom transkryptów genów

kodujących SOD oraz aktywność jej izoform były zdecydowanie, a w przypadku APX i CAT nieco, wyższe niż w komórkach szczepu dzikiego w porównaniu do mutantu. Wysoki, konstytutywny poziom ekspresji i aktywności enzymów antyoksydacyjnych związany jest z dużą ilością produkowanego przez komórki mutantu H_2O_2 . Obserwowany „permanentny” stan łagodnego stresu oksydacyjnego, przyczynia się do zwiększenia potencjału komórki do neutralizowania RFT generowanych w wyniku ekspozycji na działanie substancji toksycznych.

W pracach *J. Plant Physiol.*, 2017, 208: 84-93 oraz *J. Plant Physiol.*, 2018, 230, 61-72 (Prace nr. 1 i 2) badano cykl komórkowego modelowego organizmu *Chlamydomonas reinhardtii* oraz możliwość sterowania przebiegiem tego cyklu. Dokonano kompleksowej charakterystyki przebiegu cyklu komórkowego w obszarach: a) przebiegu cyklu komórkowego, analizowanego na poziomie ekspresji wybranych cyklin i cyklino-zależnych kinaz oraz wyznaczenia charakterystycznych faz (G1, S, M); punktów cyklu (G1/S, S/M) oraz momentu rozpoczęcia cytokinezy i uwalniania komórek potomnych, b) utrzymywania homeostazy reaktywnych form tlenu i azotu oraz analizę względnych ilości obecnych w komórce kopii transkryptów enzymów warunkujących powstawanie i neutralizację NO i H_2O_2 . Wykazano istnienie zbieżności czasowej pomiędzy zmianami stosunku NO/ H_2O_2 a szczególnymi momentami cyklu komórkowego takimi jak rozpoczęcie fazy G1, przejście punktu kontrolnego G1/S oraz S/M, indukcja cytokinezy oraz indukcja uwalniania komórek potomnych. Na podstawie uzyskanych wyników postawiliśmy oraz zweryfikowaliśmy hipotezę zakładającą, iż zmiana wewnątrzkomórkowego, ilościowego stosunku H_2O_2 / NO, poprzez ich egzogenną aplikację i/lub wygaszanie, modyfikuje przebieg cyklu komórkowego. Uzyskane wyniki wskazały, iż w zależności od fazy cyklu komórkowego, H_2O_2 , poprzez łagodną modyfikację homeostazy redoks, może przyspieszać lub opóźniać czas trwania cyklu komórkowego, zwiększać liczbę rund replikacji występujących w jednym cyklu komórkowym, modyfikować biomasę i objętość, a także przyspieszać uwalnianie komórek potomnych. Odnotowane zmiany były wynikiem lepszej adaptacji komórek do ekspozycji na światło po okresie ciemności; zwiększenia wydajności fotosyntezy oraz podwyższoną ekspresją cyklin i cyklino-zależnych kinaz białkowych oraz ilości DNA. Skutkowało to uzyskaniem przez komórki kompetencji do przejścia dodatkowej rundy replikacji, a co za tym idzie zwiększenia liczby komórek potomnych uwalnianych na koniec cyklu. Zwiększenie ilości obecnego w komórce H_2O_2 prowadziło także do opóźnienia momentu rozpoczęcia procesu cytokinezy, dzięki czemu wydłużony czas aktywności fotosyntetycznej prowadził do zwiększenia biomasy komórek potomnych uwalnianych na koniec cyklu. Jednocześnie

wykazano, iż aplikacja nadtlenu wodoru po procesie cytokinezy może być istotnym elementem sekwencji zdarzeń prowadzącym przyspieszenia momentu uwalniania komórek potomnych z komórek macierzystych.

W prowadzonym obecnie projekcie (grant NCN 2016/23/B/NZ9/00963), mającym na celu wykorzystanie synchronicznych hodowli jako narzędzia do ewaluacji oddziaływania toksykantów na komórki biorę udział w szacowaniu skutków działania ksenobiotyków na przebieg i regulację cyklu komórkowego oraz utrzymywanie oksydo-redukcyjnej homostazy wraz z analizą zdolności komórki do tolerowania stresu indukowanego działaniem substancji chemicznych. Jako substancje referencyjne zastosowane zostały toksykanty o znanym mechanizmie działania: cykloheksymid w celu zablokowania cyklu komórkowego oraz kadm w celu wywołania w komórce stresu oksydacyjnego. W następnym etapie, przetestowana zostanie substancja, której oddziaływanie na komórki organizmów wodnych jest jeszcze mało poznane. Ponieważ jednym z aktualnych problemów środowiskowych jest wzrastające zanieczyszczenie wód niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i ich pochodnymi, do badań wybrany został diklofenak, którego mechanizm fitotoksycznego działania nie został dotąd dokładnie zbadany.

Prace pogładowe

Jestem autorem/współautorem pięciu prac pogładowych dotyczących dwóch zagadnień: a) metabolizmu lipidów; b) biologii nowotworów.

Nasza Katedra od lat współpracuje z Katedrą Chirurgii Ogólnej GUMed w badaniach nad zmianami biochemicznymi u osób bardzo otyłych przechodzących zabieg bariatryczny. W roku 2016 powstała praca przeglądowa będąca wynikiem współpracy, która ukazała się w *World J. Gastroenterol.*, 2016, 22: 8698-8719 (Praca nr. 3) (mająca 19 cytowań wg. Web of Science). Wcześniej powstały dwie prace dotyczące nowo odkrytych polimorfizmów w genach związanych z metabolizmem lipidów i ich powiązań z zaburzeniami przemian lipidów mogącymi sprzyjać rozwojowi miażdżycy opublikowane w *Przegl. Lek.*, 2009, 5:239-242 i *Post. Biochem.*, 2008 54:127-128 (Prace nr. 9 i 12).

W pracy opublikowanej w *Przegl. Lek.*, 2003, 60:744-747 (Praca nr. 16) opisałam diagnostykę i terapię fotodynamiczną nowotworów i w tym samym roku w *Post. Biochem.*, 2003, 49:147-156 (Praca nr. 15) tzw. „alternatywne wydłużanie telomerów”. Były to prace pośrednio związane z rakiem pęcherza moczowego, którym się wtedy zajmowałam naukowo.

Podsumowując moją dotychczasową działalność naukową chciałabym zaznaczyć, że za najważniejsze osiągnięcie w mojej pracy uważam badania nad zmianami metabolizmu w modelu lipektomii szczura. Dotyczy to zarówno zmian metabolizmu lipidowego, jak również zmian poziomu adipokin i ekspresji genów kodujących neuropeptydy podwzgórza regulujących spożycie pokarmu.

Mój całkowity dorobek naukowy stanowi 21 prac (w tym 20 publikacji pełnotekstowych), z których 10 jestem pierwszym autorem. Łączna wartość IF dla tych prac wynosi 38,287 (MNiSW 399). 17 prac zostało opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w tym 16 to prace oryginalne i 1 praca pogładowa. 17 publikacji powstało po otrzymaniu stopnia doktora nauk medycznych. Cztery z tych prac stanowią tzw. „osiągnięcie naukowe-habilitacyjne” z sumą punktów 11,391 i MNiSW – 85. Łączna liczba cytowani wszystkich publikacji na dzień 06.12.2018 to 160, a współczynnik Hirsh'a ma wartość 8. Klika publikacji powstało we współpracy z Katedrą Biochemii Farmaceutycznej, Katedrą Urologii i Katedrą Immunologii i Histologii GUMed.

Uczestniczyłam w 4 projektach naukowych przyznawanych przez KBN/MNiSW i w 2 projektach Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Byłam kierowniczką jednego z projektu własnego przyznanego przez GUMed. Jestem współlaureatką 4 nagród za działalność naukową i 1 za działalność dydaktyczną otrzymanych od Rektora GUMed.

W ramach działalności dydaktycznej od roku 2006 zajmuję się tworzeniem bazy materiałów dydaktycznych Katedry i Zakładu Biochemii GUMed. Podczas lat współpracy z Prof. dr hab. Julianem Świerczyńskim powstało około 6000 autorskich slajdów biochemicznych używanych na wszystkich przedmiotach prowadzonych w Katedrze Biochemii. Jestem odpowiedzialna za udostępnianie materiałów dydaktycznych studentom (serwis extranetowy). Moja działalność dydaktyczna obejmuje (w wymiarze 480-500h zajęć rokrocznie (przy pensum 220)) prowadzenie wykładów, seminariów i ćwiczeń z Biochemii dla:

- studentów II-go roku Wydziału Lekarskiego GUMed: zarówno kierunku anglojęzycznego, jak i polskojęzycznego,
- studentów II-go roku Oddziału Stomatologicznego Wydziału Lekarskiego GUMed,
- studentów II-go roku Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej.

Dodatkowo prowadzę zajęcia fakultatywne związane z Biochemią dla studentów kierunku anglojęzycznego Wydziału Lekarskiego GUMed (Molecular basis of human disease: body weight & dysmorphic disorders and their biochemical consequences; Molecular basis of carbohydrate metabolism associated diseases). Byłam również opiekunem naukowym 3 prac magisterskich na Wydziale Farmacji GUMed i 1 na Wydziale Biologii UG.

Uczestniczę w organizacji pracy Katedry i Zakładu Biochemii GUMed: odpowiadam za sprawozdania z działalności naukowej Katedry oraz rozliczanie pensum. Przez kilka lat zajmowałam się organizacją utylizacji magazynów przeterminowanych odczynników. W ramach popularyzacji nauki od 10 lat aktywnie biorę udział w tzw. Dniach Nauki GUMed, w których przybliżamy naukę młodszym słuchaczom.

Agnienka Dettlaff-Polan

