

Dr n. med. Anna Babińska

Autoreferat

Rola wybranych adipokin i cytokin oraz receptorów dla
adiponektyny i leptyny w etiopatogenezie guzów nadnerczy

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny



Gdańsk 2019

1. Imię i Nazwisko

Anna Babińska

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- 1994 - dyplom lekarza medycyny uzyskany na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny)
- 1998 - specjalizacja I stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych (Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej w Gdańsku)
- 2002 - specjalizacja II stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych (Centrum Kształcenia Podyplomowego w Warszawie) – egzamin zdany z wyróżnieniem.
- 2005 - stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku na podstawie rozprawy doktorskiej: „Analiza kliniczna, histopatologiczna i immunohistochemiczna chorych z przypadkowo wykrytym guzem nadnerczy” (promotor: Prof. dr hab. med. Krzysztof Sworczak).
- 2009 - specjalizacja w dziedzinie endokrynologii (Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 1995 - 1996 - wolontariat w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego).
- 1997 - 2005 – asystent Katedry i Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

- 2006 - 08.2018- adiunkt Katedry i Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Od 09.2018 - starszy wykładowca Katedry i Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

4. Wskazane osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (DZ.U.nr 65, poz. 595 ze zm.).

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl powiązanych tematycznie publikacji, obejmujący 5 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2017-2018 w recenzowanych zagranicznych i polskich czasopismach. **We wszystkich pracach jestem pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym.** Wymienione prace zostały opublikowane po uzyskaniu przeze mnie stopnia doktora nauk medycznych.

a) Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Rola wybranych adipokin i cytokin oraz receptorów adiponektyny i leptyny w etiopatogenezie guzów nadnerczy”

b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. „Diagnostic and prognostic role of SF1, IGF2, Ki67, p53, adiponectin, and leptin receptors in human adrenal cortical tumors”.

Babińska A, Pęksa R, Wiśniewski P, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K

J Surg Oncol. 2017 Sep;116(3):427-433. doi: 10.1002/jso.24665. Epub 2017 Jul 3.

Punktacja IF: 2.886

Punktacja MNiSW: 30.000

2. „Expression of adiponectin and leptin receptors in adrenal incidentaloma patients with subclinical hormone secretion”.

Babińska A, Pęksa R, Świątkowska-Stodulska R, Wiśniewski P, Sworczak K
Cancer Biomark. 2018; 22(2): 325 – 332. doi: 10.3233/CBM-171049.

Punktacja IF: 2.392

Punktacja MNiSW: 20.000

3. „Adipokine and cytokine levels in non-functioning adrenal incidentalomas (NFAI)”.

Babińska A, Kaszubowski M, Sworczak K

Endocr J. 2018 Aug 27; 65(8): 849-858. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0066. Epub 2018 Jun 5.

Punktacja IF: 1.911

Punktacja MNiSW: 20.000

4. „ Adipokine and cytokine levels in patients with adrenocortical cancer, subclinical Cushing’s syndrome and healthy controls”

Babińska A, Kaszubowski M, Kmiec P, Sworczak K

Steroids. 2018 Dec;140:39-44. doi: 10.1016/j.steroids.2018.08.011. Epub 2018 Jun 29.

Punktacja IF: 2.523

Punktacja MNiSW: 20.000

5. „ Expression of adiponectin receptors 1 and 2 and leptin receptor in human adrenal tumors”

Babińska A, Pęksa R, Wiśniewski P, Sworczak K

Arch Med Sci 2017 May 7. Doi: 10.5114/aoms.2018.76142

Punktacja IF: 2,344

Punktacja MNiSW: 30.000

Łączny współczynnik IF prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi: 12.056.

Łączna liczba punktów MNiSW prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi:
120.000.

Opis indywidualnego wkładu habilitanta w powstanie każdej publikacji znajduje się w załączniku nr 4 (Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki). Kopie prac stanowiących osiągnięcie naukowe znajdują się w załączniku nr 5.

Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie poszczególnych prac znajdują się w załączniku nr 6; natomiast analiza bibliometryczna publikacji wykonana przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego znajduje się w załączniku nr 7.

Badania, będące podstawą przedstawionego osiągnięcia naukowego, prowadziłam w Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Prof. dr hab. med. Krzysztofa Sworcza.

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

Wstęp:

Otyłość stanowi ogromny problem społeczny. Liczba otyłych ludzi w Stanach Zjednoczonych wyniosła w 2010 roku 78 milionów (*Executive summary: Guidelines (2013)*). W Polsce otyłość dotyczy już 23,2% populacji.

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się roli tkanki tłuszczowej i produkowanych przez nią białek zwanych adipokinami w procesach metabolicznych oraz

zapalnych u człowieka. Otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze (HT), dyslipidemię, cukrzycę typu 2 (DM2), chorobę niedokrwienną serca (CHD), udar, choroby pęcherzyka żółciowego, chorobę zwyrodnieniową stawów, zespół bezdechów podczas snu oraz niesie ze sobą ryzyko nowotworów (*Executive summary: Guidelines 2013*).

Podczas badań nad nowotworami u ludzi i zwierząt, badano także rolę adipokin i ekspresję ich receptorów w różnych tkankach. Należy sądzić, że receptory adiponektynowe i leptynowe mogą odgrywać rolę regulacyjną również w nowotworach niezwiązanych z otyłością (*Calle EE i współ 2003; Park J i współ 2011*).

W dostępnym piśmiennictwie prac dotyczących roli adipokin i cytokin oraz ich receptorów w guzach nadnerczy jest bardzo niewiele. Jeszcze mniej doniesień obejmuje przypadkowo wykryte guzy nadnerczy przebiegające bez jawnej endokrynopatii a jedynie z ich podkliniczną aktywnością hormonalną.

Zgodnie z definicją, przypadkowo wykryty guz nadnercza (incydentaloma) to guz wykryty w badaniach obrazowych wykonywanych z innych powodów niż podejrzenie endokrynopatii nadnerczowej. Częstość rozpoznawania tego typu guzów rośnie wraz z powszechną dostępnością do badań obrazowych i w ostatnich latach sięga od 4% u młodych chorych do nawet 10% u osób starszych. Większość przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy to guzy nie przebiegające z żadną, również podkliniczną aktywnością hormonalną. Jednak do 20% to guzy wykazujące podkliniczną aktywność hormonalną w zakresie hormonów kory lub rdzenia nadnerczy (*Bednarczuk i współ 2016*). To właśnie one stanowią największe wyzwanie dla endokrynologów.

W dostępnym piśmiennictwie na przestrzeni ostatnich lat zmienia się podejście do leczenia operacyjnego tego typu guzów nadnerczy – od chirurgicznego usunięcia zmiany z

podkliniczną aktywnością w większości przypadków, do postawy „obserwuj i czekaj” coraz częściej ostatnio zalecanej.

Z drugiej strony, prace wielu autorów wskazują na wyższe ryzyko chorób metabolicznych w przypadkowo wykrytych guzach nadnerczy. Większość autorów wiąże to zjawisko z podkliniczną aktywnością hormonalną. Czy jednak jest to jedyny mechanizm?

Kolejnym ważnym problemem jest rak kory nadnerczy, który w 50% przypadków przebiega bez żadnej aktywności hormonalnej. Opóźnienie rozpoznania w tym typie nowotworu skutkuje gorszym rokowaniem, gdyż czynnikiem niekorzystnym prognostycznie jest wielkość guza, uniemożliwiająca jego pełną resekcję.

Często kryteria rozpoznania histopatologicznego oparte na opracowanych już w 1984 roku kryteriach Weissa nie są jednoznaczne. Obejmują one atypię jąder komórkowych, wysoki wskaźnik mitotyczny, atypowe mitozy, zwiększony odsetek komórek o jasnej cytoplazmie, specyficzną strukturę guza (rozlany charakter), obecność ognisk martwicy, naciekanie naczyń, zatok i torebki. Obecność co najmniej 3 wskaźników w tej 9 punktowej skali nasuwa podejrzenie raka kory nadnercza. Przydatna jest także ocena markera aktywności proliferacyjnej jakim jest Ki 67.

W cyklu prezentowanych prac podjęłam badania obejmujące ocenę obecności wybranych receptorów adipokinowych w łagodnych i złośliwych guzach nadnerczy człowieka oraz roli wybranych adipokin i cytokin w zaburzeniach metabolicznych w przypadkowo wykrytych guzach nadnerczy przebiegających z podkliniczną aktywnością hormonalną oraz tych bez jakiegokolwiek aktywności. Byłam ciekawa czy badane receptory adipokinowe mogą stanowić dodatkowy czynnik pomocny w histopatologicznym rozpoznaniu raka kory nadnerczy. Zainteresowało mnie czy tkanka tłuszczowa stanowiąca ryzyko wielu

nowotworów człowieka, może mieć wpływ również na niezwiązane z otyłością łagodne i złośliwe guzy nadnerczy.

Jest szereg nowotworów człowieka, których związek z otyłością jest udowodniony. We wszystkich nowotworach złośliwych, otyłość była odpowiedzialna za zwiększenie śmiertelności o 52% u mężczyzn i 88% u kobiet (*Park J i współ 2011*).

Tkankę tłuszczową można uznać za największy „gruczoł endokryny” człowieka. W ostatnich latach gwałtownie rośnie liczba poznanych adipokin o działaniu pro- i przeciwzapalnym.

Najlepiej poznaną adipokiną u człowieka jest adiponektyna. Hypoadiponektynemia wiąże się nie tylko z insulinoopornością, DM2, CHD, ale także z nowotworami złośliwymi. Uważa się, że adiponektyna jest mediatorem nowotworów związanych z otyłością i ma bezpośredni przeciwnowotworowy wpływ poprzez swoje receptory. Zrozumienie mechanizmów łączących adiponektynę z proliferacją ma znaczenie w działaniach profilaktycznych i terapeutycznych, również w przypadkach nowotworów niezwiązanych z otyłością.

Adiponektyna jest głównie syntetyzowana w białej tkance tłuszczowej, a jej sekrecja przez brązową tkankę tłuszczową jest niewielka. Ekspresja adiponektyny w różnych tkankach (mięśniach szkieletowych, wątrobie, jelicie, mięśniu sercowym, śliniankach, szpiku kostnym, łożysku oraz obecność jej w płynie mózgowo – rdzeniowym oraz pokarmie kobiecym) może wskazywać na jej prawdopodobne para- i autokrynne działanie.

Wpływ przeciwzapalny adiponektyny polega przede wszystkim na zahamowaniu aktywacji i proliferacji komórek T oraz zablokowaniu uwalniania TNF α (*Tumor Necrosis Factor*). Adiponektyna hamuje również produkcję interferonu gamma (IFN γ), który pobudza cytotoksyczność komórek NK (*Natural Killer*). Adiponektyna indukuje syntezę

przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL10) i antagonisty receptora dla interleukiny 1 (IL1). Nasila też apoptozę monocytów i fagocytozę przez makrofagi oraz hamuje ekspresję molekuł adhezyjnych indukowanych przez TNF α (*Dalamaga M i współ 2012*).

Działanie ochronne adiponektyny w stosunku do nowotworów polega na jej właściwościach antyproliferacyjnych. Hamuje ona angiogenezę i wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnałów związanych z kancerogenezą.

Wpływ adiponektyny odbywa się za pośrednictwem jej receptorów obecnych w różnych narządach i tkankach. Jako pierwszy, receptory dla adiponektyny u myszy i człowieka wyizolował Yamauchi w 2003 roku (*Yamauchi T i współ 2003*). Dotychczas zidentyfikowano trzy receptory adiponektyny: dwa główne receptory Adipo R1 i Adipo R2 oraz jeden receptor podobny do rodziny kahedryny.

Drugą, dobrze poznaną adipokiną człowieka o przeciwstawnym do adiponektyny działaniu jest leptyna. Jest ona produkowana głównie przez zróżnicowane adipocyty. Leptyna nasila tworzenie wolnych rodników tlenowych, indukuje proliferację komórek endotelialnych i ekspresję metaloproteinaz. Poza tym aktywuje neutrofile, monocyty i cytotoksyczne komórki NK. Stymuluje produkcję cytokin prozapalnych, nasila też proliferację limfocytów T i monocytów oraz sprzyja rozwojowi procesu angiogenezy. Obecność receptora leptynowego Ob R wykazano u szczurów i myszy a także w ludzkich nadnerczach. Leptyna działając poprzez swój receptor reguluje wiele wewnątrzkomórkowych szlaków: JAK (*Janus Kinase*), STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), PI3K (*Phosphatidylinositol – 3 Kinases*), AKT (*Protein Kinase B*) oraz MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). Leptyna nasila proliferację poprzez różnorodne czynniki wzrostu jak VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), FGF21 (*Fibroblast Growth Factor 21*) and IGF 1 (*Insulin like Growth Factor 1*) (*Ray A i współ 2017; Husting SD i współ 2010*).

Wydaje się, że pro-nowotworowe efekty leptyny są silniej zaznaczone w nowotworach związanych z otyłością (raki przełyku, piersi, żołądka, okrężnicy i trzustki) w porównaniu do tych, w których otyłość odgrywa mniejszą rolę.

Piśmiennictwo:

Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. Obesity (Silver Spring). 2014 Jul;22 Suppl 2:S5-39. doi: 10.1002/oby.20821

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.

Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. Endocr Rev. 2011 Aug;32(4):550-70. doi: 10.1210/er.2010-0030.

Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K, Gornicka B, Cieszanowski A, Otto M, Ambroziak U, Pachucki J, Kubicka E, Babińska A, Koperski Ł, Januszewicz A, Prejbisz A, Górska M, Jarząb B, Hubalewska-Dydejczyk A, Glinicki P, Ruchała M, Kasperlik-Zaluska A. Adrenal incidentaloma in adults - management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. Endokrynol Pol 2016; 67: 234-258.

Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence Endocr Reviews 2012;33(4): 547-594.

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature. 2003 Jun 12;423(6941):762-9.

Ray A, Cleary MP. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. Cytokine Growth Factor Reviews 2017; 38: 80 -97.

Husting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. J Clin Oncol 2010; 28(26): 4058-4065. doi : 10.1200/JCO.2010.27.9935.

Rola receptorów adiponektynowych i leptynowych w guzach nadnerczy człowieka

W związku z moimi zainteresowaniami dotyczącymi guzów nadnerczy sięgających początków mojej pracy w Klinice, zainicjowałam badania oceniające rolę tkanki tłuszczowej w patologii nadnerczy człowieka.

W dostępnym piśmiennictwie pojawiają się nieliczne doniesienia o obecności niektórych receptorów adipokinowych w zdrowych nadnerczach ludzi i zwierząt. Zainteresowałam się, jak to jest w guzach kory i rdzenia nadnerczy, zarówno tych złośliwych jak i łagodnych.

W prezentowanym przeze mnie cyklu prac badałam rolę tkanki tłuszczowej poprzez jej wpływ na obecność wybranych receptorów adipokinowych w guzach nadnerczy oraz oceniłam wpływ niektórych adipokin i cytokin w surowicy na zaburzenia metaboliczne w przypadkowo wykrytych guzach nadnerczy. Poddałam również ocenie możliwy związek tych adipokin i cytokin w surowicy w przypadkowo wykrytych guzach nadnerczy z podkliniczną aktywnością hormonalną.

W pierwszej z cyklu publikacji pracy: **Babińska A** i współ „ Expression of adiponectin receptors 1 and 2 and leptin receptor in human adrenal tumors” Arch Med Sci 2017. Doi: 10.5114/aoms.2018.76142; oceniłam ekspresję receptorów dla adiponektyny i leptyny w łagodnych i złośliwych guzach nadnerczy. Była to pierwsza retrospektywna analiza tak dużego materiału operowanych guzów nadnerczy stanowiąca materiał z jednego ośrodka.

W naszej Klinice od ponad 20 lat prowadzę bazę danych hospitalizowanych chorych z guzami nadnerczy. Ze szczególną uwagą śledzę losy tych, którzy byli poddani zabiegowi operacyjnemu. Baza ta obecnie liczy ponad 2500 pacjentów. Z tej grupy około ¼ chorych była leczona chirurgicznie.

Badaniu retrospektywnemu poddałam grupę 128 operowanych, łagodnych i złośliwych guzów nadnerczy: 28 gruczolaków kory nadnerczy (CA), 35 przypadków przerostu guzkowego kory nadnerczy (CNH), 20 przypadków raka kory nadnerczy (ACC), 40 przypadków guza chromochłonnego (PHEO) oraz 5 przypadków złośliwej postaci guza PHEO (PHEOM). Badaniem objęto chorych, którzy byli hospitalizowani w naszej Klinice w latach 1995 – 2014. We wszystkich przypadkach dokonano ponownej weryfikacji rozpoznania histopatologicznego, które nie budziło żadnych wątpliwości i było jednoznaczne, szczególnie w przypadkach ACC. W całej grupie łagodnych i złośliwych guzów nadnerczy oceniłam metodą immunohistochemiczną ekspresję receptorów adiponektynowych Adipo R1 i Adipo R2 oraz leptynowego Ob -R.

Chou SH i współ w roku 2010 po raz pierwszy stwierdził obecność receptorów adiponektynowych w raku kory nadnerczy (*Chou SH i współ 2010*). Moje badania prowadzone na większej grupie chorych, uzupełniają uzyskane przez tych autorów wyniki oraz poszerzają je o dotychczas niebadaną ekspresję receptora dla leptyny.

Wykazałam, że ekspresja zarówno receptora Adipo R1, jak i Adipo R2 była istotnie wyższa w ACC w porównaniu z łagodnym przerostem czy gruczolakiem kory nadnercza.

Receptory dla adiponektyny - Adipo R1 i Adipo R2, wpływają na efekt biologiczny produkowanego przez tkankę tłuszczową białka – adiponektyny. Zatem, adiponektyna może nie tylko stanowić biomarker do rozwoju raka w otyłości, ale może również działać jako mediator molekularny łączący tkankę tłuszczową z kancerogenezą w różnych nowotworach człowieka, również tych nie związanych z otyłością.

Kilka proponowanych mechanizmów próbuje tłumaczyć rolę adiponektyny w nowotworzeniu. Wysokie stężenie adiponektyny w surowicy poprawia wrażliwość na insulinę u otyłych. Tym samym przy niskim stężeniu adiponektyny, zwiększenie krążącej insuliny i czynnika wzrostu – IGF 1 (*Insulin Growth Factor 1*) powoduje nasilenie proliferacji, również w stosunku do komórek nowotworowych. Adiponektyna wiąże się selektywnie z wieloma mitogennymi czynnikami wzrostu docelowo wpływając na regulację proliferacji, różnicowania i apoptozy poprzez 5` - AMP- activated protein kinase (*AMPK*)/mammalian target of rapamycin (*mTOR*) oraz c-Jun NH2 - terminal kinase and STAT3 (*JNK-STAT3*). Adiponektyna jest również inhibitorem angiogenezy w komórkach śródbłonna (*Dalamaga M i współ 2012; van Kruijsdijk RC i współ 2009*).

Wydaje się, że wyższą ekspresję badanych receptorów adipokinowych w tkance guzów złośliwych nadnerczy, którą wykazałam w prezentowanej pracy (**Babińska A i współ** „Expression of adiponectin receptors 1 and 2 and leptin receptor in human adrenal tumors” Arch Med Sci 2017. doi: 10.5114/aoms.2018.76142), należy tłumaczyć mechanizmem „down – regulation”, obecnym i opisywanym w niektórych nowotworach człowieka. Możliwe, że niskie stężenie adiponektyny w surowicy, które można wiązać z działaniem pro-

nowotworowym, powoduje zwiększoną ekspresję receptorów Adipo R1 i Adipo R2 w tkance guza nadnerczy, wykazując wyższą ich ekspresję również w przypadkach ACC.

Ostatnio prowadzone badania próbują wyjaśniać powiązania między przeciwstawnym działaniem adiponektyny i leptyny w nowotworach. W badaniach „*ex vivo*” adiponektyna wiążąc receptor Adipo R1 może ograniczać pronowotworowe działanie leptyny poprzez hamujący wpływ na receptor leptynowy w nowotworze przełyku lub poprzez zahamowanie wejścia nowotworu w fazę S (fazę syntezy) w raku piersi.

Ekspresja receptora leptynowego – Ob-R była opisana w nadnerczach szczurów, myszy i człowieka. Próba oceny efektu proliferacyjnego leptyny w guzach nadnerczy została podjęta przez Glasow i współ już w 1999 roku (*Glasow A i współ 1999*). Autorzy ocenili, że chociaż receptor leptynowy jest obecny w guzach nadnercza to leptyna nie reguluje proliferacji tych nowotworów.

Wydaje się, że pro - nowotworowe działanie leptyny jest silniej wyrażone w nowotworach związanych z otyłością, w stosunku do tych, w których otyłość odgrywa mniejsze znaczenie. Wykazano, że nasila ona wzrost komórek nowotworowych w raku przełyku, żołądka, trzustki, prostaty, jajników, płuc oraz jelita grubego. Wskazuje się również na fakt, że leptyna promuje proliferację w niektórych (nie we wszystkich) nowotworach piersi w badaniach „*in vitro*” oraz promuje inwazję i angiogenezę guza w niektórych modelach zwierzęcych (*Husting SD i współ 2010*).

Dotychczas nie prowadzono badań porównawczych oceniających ekspresję receptora leptynowego w różnych histopatologicznie guzach nadnerczy. W mojej pracy opublikowanej w Arch Med Sci (**Babińska A** i współ „ Expression of adiponectin receptors 1 and 2 and leptin receptor in human adrenal tumors” Arch Med Sci 2017. doi: 10.5114/aoms.2018.76142) wykazałam, że ekspresja receptora leptynowego była istotnie wyższa w ACC w stosunku do

guzów łagodnych kory nadnerczy. Możliwe, że wykazana przeze mnie wyższa ekspresja receptora leptynowego w ACC sugeruje jej możliwy wpływ na nowotworzenie w tej grupie nowotworów kory nadnerczy.

Nie przeprowadzono dotychczas badań porównawczych oceniających ekspresję receptorów dla adiponektyny i leptyny w nowotworach rdzenia oraz kory nadnerczy u człowieka. Te badania przeprowadziłam jako pierwsza w prezentowanym materiale retrospektywnym.

Wykazałam, że ekspresja receptorów adiponektynowych (Adipo R1 i Adipo R2) była istotnie wyższa w guzach chromochłonnych w porównaniu do guzów wywodzących się z kory nadnerczy, nawet w przypadkach ACC. Nie było natomiast statystycznie istotnych różnic między ekspresją receptorów adiponektynowych w złośliwym i łagodnym guzie PHEO. Grupa guzów chromochłonnych spełniających kryteria PHEO „malignum” była jednak nieliczna (5 przypadków), co stanowiło ograniczenie interpretacji uzyskanych wyników.

Wydaje się prawdopodobnym, że wysokie stężenia amin katecholowych obecne w guzach chromochłonnych, indukują ekspresję receptorów dla adiponektyny (w szczególności Adipo R1) w tkance guza, najpewniej w mechanizmie obniżenia stężenia adiponektyny w surowicy u tych chorych. Możliwe, że supresja adiponektyny wywołana przez aminy katecholowe jest silniejsza niż wpływ hormonów kory nadnerczy w guzach wywodzących się z kory.

Również ekspresja receptora leptynowego (Ob-R) w nowotworach wywodzących się z rdzenia była istotnie wyższa w porównaniu do guzów kory nadnerczy, także tych złośliwych. Wydaje się, że przewlekła nadprodukcja amin katecholowych, która ma miejsce w guzach PHEO, nie powoduje obniżenia stężenia leptyny w tej grupie chorych. Może mieć to związek z rozwojem tolerancji tkanki tłuszczowej na przewlekły nadmiar amin katecholowych.

Uważam, że wzajemne relacje między otaczającą nadnercza tkanką tłuszczową i stymulacją sekrecji leptyny przez aminy katecholowe mogą wiązać się z wyższą ekspresją receptora leptynowego Ob - R w guzach PHEO.

Piśmiennictwo:

Chou SH, Tseleni-Balafouta S, Moon HS et al. Adiponectin receptor expression in human malignant tissues Horm Canc 2010; 1: 136-145.

Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence Endocr Reviews 2012;33(4): 547-594.

van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Oct;18(10):2569-78. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372.

Husting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. J Clin Oncol 2010; 28(26): 4058-4065. doi : 10.1200/JCO.2010.27.9935.

Glasow A, Bornstein SR, Chrousos GP, Brown JW, Scherbaum WA. Detection of Ob-receptor in human adrenal neoplasms and effect of leptin on adrenal cell proliferation. Horm Metab Res. 1999 Apr;31(4):247-51.

Wykazanie obecności receptorów dla adiponektyny i leptyny w złośliwych guzach nadnerczy skłoniło mnie do podjęcia dalszych badań, oceniających ich rolę w progresji ACC u człowieka. Przedstawione wyniki badań łączyły się z wcześniej prowadzonymi przeze mnie badaniami, dotyczącymi oceny wybranych parametrów immunohistochemicznych (Ki67, p53, PCNA, p21) w ACC będących podstawą mojej rozprawy doktorskiej.

Dlatego w kolejnej pracy oceniłam parametry diagnostyczne i prognostyczne w ACC u człowieka. Badałam związek pomiędzy parametrami immunohistochemicznymi a ogólnym przeżyciem i postępowaniem choroby w ACC. Przedstawione w publikacji **Babińska A**, i współ „Diagnostic and prognostic role of SF1, IGF2, Ki67, p53, adiponectin, and leptin receptors in human adrenal cortical tumors” (J Surg Oncol. 2017 Sep;116(3):427-433. doi: 10.1002/jso.24665), dane wskazują, że ocena immunohistochemiczna (ekspresji receptorów IGF2, SF1, Adipo R1 i R2) może stanowić uzupełnienie kryteriów Weissa w wątpliwych histopatologicznie przypadkach ACC. Nie wykazałam jednak związku ekspresji receptorów adiponektynowych (Adipo R1 i Adipo R2) oraz receptora leptynowego (Ob-R) z progresją ACC i ogólną przeżywalnością chorych.

Wyniki moich badań są spójne z obowiązującym stanowiskiem European Society of Endocrine Surgeons (ESES) i European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) z 2017 roku, mówiące o tym, że jedynie pełna resekcyjność ACC poprawia rokowanie chorych. Jest to stanowisko podtrzymywane przez ekspertów na całym świecie od lat.

Wobec stwierdzenia obecności receptorów dla adiponektyny i leptyny w guzach nadnerczy człowieka zainteresowało mnie czy ich ekspresja ma związek z aktywnością hormonalną badanych guzów czy z obecnością tkanki tłuszczowej. Takiej analizy w grupie chorych z podkliniczną aktywnością hormonalną dotychczas nie przeprowadzono. Wyniki badań stały się podstawą do publikacji w Cancer Biomarkers (**Babińska A** i współ. „Expression of adiponectin and leptin receptors in adrenal incidentaloma patients with subclinical hormone secretion”. Cancer Biomark. 2018; 22(2): 325 – 332. doi: 10.3233/CBM-171049).

U chorych z aktywnością hormonalną guzów kory lub rdzenia nadnerczy (również tą subkliniczną), ryzyko chorób metabolicznych jest wyższe w porównaniu z pacjentami z guzami nadnerczy bez aktywności hormonalnej.

Opublikowana w *Cancer Biomarkers* praca analizowała związki między ekspresją receptorów adiponektynowych i dla leptyny w guzach nadnerczy i ich subkliniczną aktywnością hormonalną.

Do badań włączyłam 78 pacjentów z guzami nadnerczy, którzy byli hospitalizowani w naszej Klinice w latach 1995-2014. Materiał stanowił 38 chorych z rozpoznaniem subklinicznego zespołu Cushinga (SCS), 40 przypadków przypadkowo wykrytego guza chromochłonnego (PHEO) i 42 pacjentów operowanych z powodu łagodnego nowotworu kory nadnerczy bez stwierdzonej aktywności hormonalnej (nieczynne hormonalnie guzy kory nadnerczy – NFAI). Ekspresja receptorów Adipo R1, Adipo R2 i leptynowego Ob-R w guzach została oceniona w odniesieniu do wskaźnika masy ciała (BMI – Body Mass Index) i aktywności hormonalnej. Wyniki badań wskazywały na ujemną korelację między BMI a ekspresją wszystkich badanych receptorów u pacjentów z SCS. W grupie chorych z PHEO, BMI korelował ujemnie tylko z receptorem Adipo R2.

Uzyskane dane wskazują, że najważniejszy czynnik związany z ekspresją Adipo R1, Adipo R2 i receptora dla leptyny (Ob-R) w tkance guza nadnercza to BMI, a nie ich aktywność hormonalna. Tak więc, mimo wcześniejszych doniesień wskazujących na możliwy wpływ aktywności hormonalnej na ekspresję receptorów dla adiponektyny w guzach nadnerczy człowieka (szczególnie w przypadkach SCS), wykazałam, że być może mechanizm jest inny, związany z obecnością tkanki tłuszczowej - pośrednio ocenianej wskaźnikiem BMI.

Należy zdać sobie sprawę z faktu, że BMI jest jednak parametrem niedoskonałym. Przeprowadzone badanie miało jednak charakter retrospektywny i BMI było jedynym dostępnym parametrem pośrednio oceniającym zawartość tkanki tłuszczowej.

Etiologia nadwagi (oceniona wskaźnikiem BMI) jest niejednorodna i może być związana z silnym rozwojem tkanki mięśniowej (beztłuszczowej masy ciała), z nadmiernym gromadzeniem wody ustrojowej, ale może również być indukowana rozwojem tkanki tłuszczowej. Powszechnie stosowanym wskaźnikiem do wykrywania nadwagi i otyłości jest BMI. Wielu autorów uważa, że jest on względnie wysoko skorelowany z zawartością tkanki tłuszczowej. BMI chociaż prosty w użyciu, jednak nie uwzględnia indywidualnej budowy ciała.

Tłuszcz gromadzący się w jamie brzusznej, zależnie od głębokości pokładu, dzieli się na: tłuszcz brzuszny podskórny (*abdominal subcutaneous fat*) i tłuszcz wewnątrzbrzuszny (*intraabdominal fat*). Wewnątrzbrzuszny składa się z tłuszczu trzewnego (*visceral fat*) i wewnątrzotrzewnowego (*intraperitoneal fat*), na który składa się tłuszcz sieciowy (*omental fat*), krezkowy (*mesenteric fat*) i pozaotrzewnowy (*retroperitoneal fat*).

Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej uważa się za najważniejszy wskaźnik zaburzeń metabolicznych i kardiologicznych. Do różnicowania typu lokalizacji tkanki tłuszczowej lepszym parametrem jest wskaźnik antropometryczny WHR – wskaźnik talia-biodra (wist-to-hip) analizowany najczęściej i wystarczający w badaniach epidemiologicznych, dający użyteczne informacje dotyczące proporcji, ale nie informujący już o głębokości depozytu tkanki tłuszczowej. Szczególnie skomplikowane do oceny są okolice brzuszne, ponieważ trudno stwierdzić czy jest to depozyt głęboki (visceralny) czy brzuszny podskórny.

W przypadkach guzów nadnerczy dodatkowo mówi się o roli tkanki tłuszczowej okołonadnerczowej. Ostatnie badania prowadzone przez włoskich autorów wykazały istotny

związek między tkanką tłuszczową okołonadnerczową a stężeniem produkowanych przez nią adipokin (adiponektyny i leptyny) i ekspresją niektórych receptorów adipokinowych. Autorzy wykazali aktywną rolę tkanki tłuszczowej wokół nadnerczy w zakresie sekrecji zarówno leptyny jak i adiponektyny (*Letizia C i współ 2015*). Możliwe, że wyższe ryzyko chorób metabolicznych w subklinicznej hiperkoryzolemii czy subklinicznym PHEO jest efektem wzrostu depozytu tkanki tłuszczowej (również tej okołonadnerczowej) i możliwych zaburzeń stężeń tych adipokin w surowicy.

Piśmiennictwo:

Letizia C, Petramala L, Tiziana di Gioia CR, Chiappetta C, Zinnamosca L, Marinelli C, Iannucci G, Ciardi A, De Toma G, Iacobellis G. Leptin and adiponectin mRNA expression from the adipose tissue surrounding the adrenal neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(1): E 101-4. doi: 10.1210/jc.2014-2274).

Rola wybranych adipokin i cytokin w surowicy w guzach nadnerczy człowieka

Jeżeli to tkanka tłuszczowa będąca źródłem ponad 50 adipokin i cytokin, wpływa na ekspresję receptorów dla adiponektyny i leptyny w guzach nadnerczy człowieka to zainteresowało mnie czy produkowane przez nią substancje wpływają na zaburzenia metaboliczne obecne u pacjentów z guzami kory i rdzenia nadnerczy i czy mają one związek z aktywnością hormonalną tych guzów.

Dobrze poznana jest ujemna korelacja pomiędzy stężeniem krążącej adiponektyny a otyłością (szczególnie centralną), insulinoopornością i DM2. Metaanaliza prospektywnych badań obejmujących łącznie 14598 pacjentów i 2623 przypadki DM2 wykazała, że wyższe stężenie adiponektyny wiązało się z niższym ryzykiem DM2 (*Li S I współ 2009*). Wyższe stężenia adiponektyny były również związane z umiarkowanym zmniejszeniem ryzyka

choroby wieńcowej u mężczyzn chorych na DM2 (*Schulze MB i współ 2005*). Ponadto hypoadiponektynemia jest związana z niekorzystnym, miażdżycowym profilem lipidowym (*Okada T i współ 2006*). Wraz ze wzrostem stężenia adiponektyny obniża się ryzyko powikłań chorób sercowo – naczyniowych. Podczas 6 - letniej obserwacji dużej grupy mężczyzn bez choroby sercowo-naczyniowej, osoby z wysokim stężeniem adiponektyny wykazywały znacząco zmniejszone ryzyko zawału mięśnia sercowego w porównaniu z osobami, u których stężenia adiponektyny były najniższe (*Pischon T i współ 2004*).

Rezystynę początkowo odkryto jako hormon otyłości w badaniach na zwierzętach, ale ostatnio przeprowadzone badania na ludziach, wskazują na jej rolę również w patogenezie miażdżycy. Wykazano, że rezystyna jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwienego (*Butler J i współ 2009*). Rezystyna zwiększa syntezę TNF α , IL1, IL6, IL12 oraz indukuje uwalnianie endoteliny 1 z komórek śródbłonka naczyniowego.

TNF α i IL6 hamują różnicowanie preadipocytów i upośledzają adipogenezę. TNF α zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych w komórkach śródbłonka i syntezę endoteliny 1 i angiotensynogenu. Poprzez ten mechanizm TNF α przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego (HT). Wysokie stężenia IL6 stanowią dodatkowy czynnik ryzyka cukrzycy typu 2 i zawału mięśnia sercowego.

Istnieją dowody na fakt, że białko chemotaktyczne monocytów (MCP1) zwiększa sekrecję IL6 i TNF α . W tym mechanizmie MCP1 stanowi dodatkowy czynnik w etiopatogenezie miażdżycy i przewlekłej niewydolności serca.

Piśmiennictwo:

Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009 Jul 8;302(2):179-88. doi: 10.1001/jama.2009.976.

Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes. 2005 Feb;54(2):534-9.

Okada T, Saito E, Kuromori Y, Miyashita M, Iwata F, Hara M, Harada K. Relationship between serum adiponectin level and lipid composition in each lipoprotein fraction in adolescent children. Atherosclerosis. 2006 Sep;188(1):179-83.

Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1730-7.

Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, de Rekeneire N, Rodondi N, Smith AL, Hoffmann U, Kanaya A, Newman AB, Kritchevsky SB, Vasan RS, Wilson PW, Harris TB; Health ABC Study. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 Jul;29(7):1144-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.186783.

Wobec wzrostu dostępności do badań obrazowych rośnie częstość rozpoznania incydentaloma nadnerczy. Większość to guzy nieczynne hormonalnie lub rzadko przebiegające z podkliniczną ich aktywnością. Wszystkie guzy aktywne hormonalnie mogą powodować liczne zaburzenia metaboliczne oraz zwiększać ryzyko chorób sercowo - naczyńiowych.

Endogenny zespół Cushinga (CS) jest konsekwencją przewlekłej ekspozycji na wysokie stężenie glikokortykosteroidów (GKS) w surowicy. Aktywność hormonalna w zakresie

nadprodukcji GKS (CS i SCS), skutkuje zwiększonym ryzykiem chorób metabolicznych i incydentów sercowo naczyniowych.

Badania „*in vivo*” i „*in vitro*” wykazały związek między stężeniem kortyzolu a adipokin w wielu badaniach eksperymentalnych. U chorych z CS stwierdzono wzrost stężenia leptyny i rezystyny, jak również zwiększone uwalnianie prozapalnych cytokin jak TNF α i IL6, które mogą stanowić dodatkowy czynnik ryzyka chorób sercowo – naczyniowych (*Wagenmakers M i współ 2015*).

Dotychczas takich badań nie prowadzono w przypadku guzów z podkliniczną aktywnością hormonalną (SCS). Stanowiły one podstawę publikacji w Steroids (**Babińska A, i współ.** „ Adipokine and cytokine levels in patients with adrenocortical cancer, subclinical Cushing’s syndrome and healthy controls” Steroids. 2018 Dec;140:39-44. doi: 10.1016/j.steroids.2018.08.011).

Subkliniczny zespół Cushinga (SCS) rozpoznawałam u pacjentów z przypadkowo wykrytą zmianą w nadnerczu przy pomocy TK lub MRI, bez typowych objawów hiperkortyzolemii w badaniu przedmiotowym, u których badania laboratoryjne wskazywały na endogenną hiperkortyzolemię: brak pełnego hamowania wydzielania kortyzolu w krótkim teście z 1 mg deksametazonu – „over night” (stężenie kortyzolu powyżej 50 nmol/L) oraz dodatkowo przynajmniej jedno z wymienionych kryteriów: nieprawidłowy rytm dobowy kortyzolu, obniżenie poranne stężenie hormonu korykotropowego (ACTH) (do 10 pg/ml lub poniżej) lub zwiększenie dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem.

Autorzy wielu badań poszukują elementów łączących występowanie wyższego ryzyka chorób sercowo - naczyniowych z nadmierną produkcją GKS w przypadku chorych z hiperkortyzolemią. Sytuacja nie jest już taka jasna w przypadkach chorych z SCS, u których

otyłość czy nadwaga występują rzadziej i są mniej nasilone niż w przypadku chorych z jawnym zespołem Cushinga.

Analizowałam związek między podkliniczną aktywnością hormonalną w guzach nadnerczy z SCS a wybranymi adipokinami (adiponektyną, leptyną i rezystyną) i cytokinami (TNF α , IL6, MCP1) o działaniu pro- i przeciwzapalnym oraz oceniałam ich możliwy wpływ na wzrost ryzyka chorób sercowo - naczyniowych w grupie z SCS oraz w grupie zdrowych ochotników.

Wykazałam, odpowiednio wyższe stężenia wszystkich prozapalnych cytokin i adipokin w grupie chorych z SCS w stosunku do grupy kontrolnej. Chociaż statystycznie istotne różnice dotyczyły jedynie TNF α i IL6, możliwy jest wpływ tych prozapalnych cytokin na gorszy profil metaboliczny w grupie chorych z SCS. Odwrotną statystycznie istotną zależność wykazałam dla adiponektyny, której najwyższe stężenia występowały w grupie kontrolnej.

Autorzy wielu prac wykazali związek między niskim stężeniem adiponektyny a ryzykiem chorób sercowo - naczyniowych. Dogruk Unal A i współ (*Dogruk Unal A i współ 2015*) wykazali, że niskie stężenie adiponektyny jest cennym wyznacznikiem SCS w grupie chorych z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy. W badanej przeze mnie grupie chorych z SCS, podobnie jak w pracy Dogruk Unal i współ., stężenia adiponektyny były istotnie niższe u chorych z SCS w porównaniu do grupy zdrowych ochotników. Uzyskane wyniki badań są niezależne od BMI badanych pacjentów.

W przypadku chorych z CS, a tym bardziej w grupie z SCS, gdzie nadwaga i otyłość jest mniej zaznaczona, BMI jest parametrem niedoskonałym. Większe znaczenie ma rozmieszczenie tkanki tłuszczowej a w szczególności wzrost tłuszczu visceralnego najsilniej skorelowanego z zaburzeniami metabolicznymi. Możliwe, że zawartość tkanki tłuszczowej oceniana metodą TK lub metodą bioimpedancji przyniosłaby więcej informacji o wzajemnych

zależnościach między tkanką tłuszczową, aktywnością hormonalną i sekrecją adipokin i cytokin. Nowym odkryciem jest również rola tkanki tłuszczowej okołonadnerczowej w zakresie sekrecji tych substancji.

Większość badanych przeze mnie adipokin i cytokin (z wyjątkiem IL6) nie wiązało się z wyższym wydzielaniem GKS w grupie z SCS. Nie wykazałam również zależności między sekrecją którejkolwiek z badanych substancji a występowaniem nadciśnienia tętniczego (HT) i cukrzycy (DM) w grupie chorych z SCS. Możliwe, że wpływ cytokin prozapalnych na niekorzystny profil metaboliczny u chorych z SCS jest niezależny od podklinicznej hipersekrecji GKS. Możliwym wyjaśnieniem tego zjawiska może być miejscowe wydzielanie adipocytokin przez okołonadnerczową i/lub trzewną tkankę tłuszczową lub samo nadnercze.

Pomimo, że grupa chorych z ACC biorących udział w tym prospektywnym badaniu była nieliczna (jest to rzadki nowotwór) uzyskane wyniki badań są godne zaznaczenia. W przypadku pacjentów z ACC odnotowano wyższe stężenia IL6, TNF α i MCP1, tj. cytokin o działaniu prozapalnym i proliferacyjnym, w porównaniu do grupy kontrolnej. Może to sugerować związek między cytokinami wydzielanymi przez tkankę tłuszczową i ACC.

Piśmiennictwo:

Wagenmakers M, Roerink S, Gil L, Plantinga T, Smit J, Netea-Maier R, Hermus A, Persistent centripetal fat distribution and metabolic abnormalities in patients in long-term remission of Cushing's syndrome, Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 82(2): 180-187.

Dogruk Unal A, Ayturk S, Aldemir D, Bascil Tutuncu N, Serum Adiponectin Level as a Predictor of Subclinical Cushing's Syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma. Int J Endocrinol 2016. doi: 10.1155/2016/8519362.

Zainteresowałam się również guzami nadnerczy, w których nie wykazano żadnej, nawet podklinicznej aktywności hormonalnej. Było to podstawą publikacji w *Endocrine Journal* (**Babińska A**, i współ. „Adipokine and cytokine levels in non-functioning adrenal incidentalomas (NFAI)”. *Endocr J.* 2018 Aug 27; 65(8): 849-858. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0066).

Z uwagi na powszechną dostępność coraz dokładniejszych badań obrazowych zwiększa się częstość występowania przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy. Nowotwory podejrzane o charakter złośliwy i wykazujące aktywność hormonalną kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego. Podejście do NFAI bez podejrzeń o złośliwość nie jest tak jasne. Coraz więcej dowodów jest na to, że częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych jest również wyższa u pacjentów z NFAI (*Dogruk Unal A i współ 2015*).

W pracy opublikowanej w *Endocrine Journal* wykazałam, że pacjenci z NFAI mają znamienne wyższe stężenia cytokin prozapalnych w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Z drugiej strony stężenie adiponektyny było istotnie niższe w grupie NFAI. Uzyskane wyniki nie były zależne od stężenia wydzielanych GKS i katecholamin. Jest możliwe, że zwiększone czynniki ryzyka metabolicznego i sercowo-naczyniowego obecne u pacjentów z NFAI są co najmniej częściowo zależne od aktywności tkanki tłuszczowej.

W omawianej pracy stężenia badanych adipokin i cytokin nie korelowały ze wskaźnikiem BMI. Może to sugerować nadmierne ich wydzielanie w obrębie otaczającej guz tkanki tłuszczowej. Jest to zgodne z wynikami włoskich autorów, którzy wykazali wysokie stężenia leptyny, a niskie adiponektyny w tkance tłuszczowej okołonadnerczowej otaczającej guzy nadnerczy (*Letizia C i współ 2015*).

Zaledwie w kilku przypadkach oceniłam stężenia we krwi badanych przeze mnie adipokin i cytokin u chorych po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym. Wykazałam

znamienny statystycznie spadek stężenia MCP1, IL6 i leptyny oraz istotny statystycznie wzrost stężenia przeciwzapalnej adiponektyny w surowicy w czasie 6 miesięcy po adrenalektomii. Przedstawione przeze mnie wstępne wyniki mogą sugerować nadmierne wydzielanie tych adipokin i cytokin również w obrębie samych guzów nadnerczy.

Piśmiennictwo:

Dogruk Unal A, Ayturk S, Aldemir D, Bascil Tutuncu N, Serum Adiponectin Level as a Predictor of Subclinical Cushing's Syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma. Int J Endocrinol 2016. doi: 10.1155/2016/8519362.

Letizia C, Petramala L, Tiziana di Gioia CR, Chiappetta C, Zinnamosca L, Marinelli C, Iannucci G, Ciardi A, De Toma G, Iacobellis G. Leptin and adiponectin mRNA expression from the adipose tissue surrounding the adrenal neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(1): E 101-4. doi: 10.1210/jc.2014-2274).

Wnioski

1. W guzach nadnerczy są obecne receptory dla adiponektyny i leptyny. Obecność tych receptorów w guzach kory i rdzenia nadnerczy a szczególnie ich wysoka ekspresja w guzach złośliwych, sugerują możliwy wpływ adipokin (adiponektyny i leptyny) na kancerogenezę, również w tych niezwiązanych z otyłością nowotworach u człowieka.
2. Wysoka ekspresja receptorów dla adiponektyny i leptyny może stanowić badanie uzupełniające dla wątpliwych histopatologicznie przypadków nowotworów złośliwych kory nadnerczy.
3. Nie wykazałam aby ekspresja receptorów dla adiponektyny i leptyny była niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w ACC. Czynnikiem tym nadal pozostaje wielkość guza determinująca jego resekcyjność.

4. Wyższa ekspresja receptorów adiponektynowych i leptynowych w tkankach guzów nadnerczy z podkliniczną aktywnością hormonalną jest zależna od zawartości tkanki tłuszczowej. Nie wykazałam zależności ekspresji receptorów adipokinowych od aktywności hormonalnej badanych guzów nadnerczy. Wydaje się, że tkanka tłuszczowa (trzewna czy okołonadnerczowa) stanowi dodatkowy czynnik wpływający na prezentowane zaburzenia metaboliczne w tej grupie chorych.
5. Trwały niekorzystny profil wydzielania adipocytokin (wyższe stężenie adipokin i cytokin prozapalnych oraz niższe stężenie adiponektyny) u pacjentów z SCS może przyczynić się do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.
Większość badanych przeze mnie adipokin i cytokin (z wyjątkiem IL6) nie wiązała się z wyższym wydzielaniem GKS w grupie z SCS. Możliwym wyjaśnieniem tego zjawiska może być miejscowe wydzielanie tych adipocytokin przez okołonadnerczową i / lub trzewną tkankę tłuszczową lub przez samo nadnercze.
6. W grupie nieczynnych hormonalnie guzów nadnerczy (NFAI) stwierdziłam istotnie wyższe stężenia adipokin i cytokin prozapalnych oraz niższe stężenia przeciwzapalnej adiponektyny. Jest możliwe, że zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych u pacjentów z NFAI jest co najmniej częściowo zależne od aktywności tkanki tłuszczowej.
7. W badaniu wykonanym po 6 miesięcznym okresie od adrenalectomii wykazałam statystycznie istotny wzrost stężenia adiponektyny oraz obniżenie prozapalnych cytokin w przypadkach NFAI (leptyny oraz IL 6 i MCP1). Może to sugerować rolę sekrecji adipokin i cytokin również przez samo nadnercze.

Badania nad związkiem tkanki tłuszczowej i nowotworami człowieka są w dużym stopniu obserwacyjne, a niewiele jest danych dotyczących rzadszych guzów, w tym nowotworów nadnerczy. Patofizjologiczne znaczenie receptorów dla adiponektyny i leptyny oraz ich potencjalna wartość prognostyczna w ocenie ryzyka nowotworu, nawrotów i wyników leczenia nowotworów zarówno tych związanych jak i niezwiązanych z otyłością uzasadniają konieczność zaplanowania przyszłych badań. Możliwe, że leczenie analogami receptora dla adiponektyny lub kliniczne zastosowanie adiponektyny może mieć bezpośrednie, korzystne działanie w wielu nowotworach człowieka.

Chociaż zrozumienie mechanizmów mających związek między adipokinami a nowotworami i zaburzeniami metabolicznymi może stanowić potencjalny cel terapeutyczny, to jednak zmiana stylu życia pozostaje najważniejszym czynnikiem wpływającym na prewencję nowotworów i zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych i zawodowych

5.1 Analiza bibliometryczna:

Sumaryczna wartość Impact Factor: **50.309**

po uzyskaniu stopnia doktora: **34.226**

Sumaryczna wartość punktów MNiSW: **674.000**

po uzyskaniu stopnia doktora: **645.000**

Liczba cytowań według Web of Science: **151**

bez autocytowań: **136**

Indeks h według Web of Science: **9**

Po odjęciu 5 prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego punktacja uzyskana po doktoracie wynosi:

Impact Factor: **34.226**

MNiSzW: **525.000**

Wykaz wszystkich publikacji i doniesień zjazdowych znajduje się w załączniku 2.

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna z dnia 15.02.2019 roku opracowana przez Pracownię Bibliograficzną Biblioteki Głównej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z zasadami przyjętymi przy obliczaniu punktacji na potrzeby analizy bibliometrycznej wymaganej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów, którą zamieszczono w załączniku 5.

Wersje drukowane publikacji stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego znajdują się w załączniku 6. Oświadczenia współautorów dotyczące ich indywidualnego wkładu do każdego z wyżej wymienionych publikacji znajdują się w załączniku 7.

5. 2. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

Moje 25-letnie doświadczenie kliniczne znalazło odbicie w wielu pracach naukowych poświęconych głównie tematyce guzów nadnerczy, ale również schorzeniom przysadki, tarczycy i nowotworów neuroendokrynych.

Moje zainteresowania endokrynologią sięgają okresu studiów gdy uczestniczyłam w zajęciach Studenckiego Koła Naukowego początkowo w Łódzkim Uniwersytecie Medycznym (gdzie studiowałam do 1992 roku) a następnie podczas studiów w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym oraz w trakcie mojej dotychczasowej pracy zawodowej. Zaowocowało to licznymi publikacjami w zakresie schorzeń endokrynologicznych – załącznik 4.

Badania nad przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy były podstawą do rozprawy doktorskiej pt „Analiza kliniczna, histopatologiczna i immunohistochemiczna chorych z przypadkowo wykrytym guzem nadnerczy”, której obrona odbyła się w 2005 roku.

Pierwszym elementem pracy była ocena aktywności hormonalnej przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy. Okazało się, że do 20% z nich pomimo, że są nieme klinicznie wykazują podkliniczną aktywność hormonalną (SCS i subkliniczną produkcję w zakresie amin katecholowych – przypadkowo wykryty guz chromochłonny). Uzyskane wyniki badań w tamtych latach uważano za nowatorskie (w chwili obecnej coraz więcej mówi się o subklinicznej aktywności hormonalnej w zakresie hormonów kory i rdzenia nadnerczy). W tym samym czasie niewiele było informacji o subklinicznej aktywności hormonalnej, która sugerowałaby rozpoznanie złośliwej postaci guza nadnercza. W swoich badaniach wykazałam, że głównie androgeny nadnerczowe korelują z rozpoznaniem ACC. Uzyskane wyniki opublikowałam w Archives Medical Science w 2012 (Babińska A i współ Arch. Med. Sci. 2012; vol. 8, nr 1, s. 97-103 – IF: 1.067).

Podjęcie do ryzyka złośliwości przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy na przestrzeni lat ulegało zmianom. Na podstawie przeprowadzonych przeze mnie w ramach pracy doktorskiej badań wykazałam, że wielkość guza powyżej 6 cm w badaniach obrazowych koreluje znamienne z rozpoznaniem złośliwego guza nadnercza. Na podstawie uzyskanych wyników oraz przeglądu piśmiennictwa powstały prace poglądowe i oryginalne opublikowane w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej w 2000, Neoplasma w 2001 i w czasopiśmie Trendy Endokrynologii w 2013, (Babińska A i współ. Trendy Endokrynol. 2013; t. 1, nr 4, s. 3-10; Sworczak i współ. Neoplasma 2001; vol. 48, nr 3, s. 221-226 – **IF 0.637** oraz Babińska A i współ. Pol. Arch. Med. Wewn. 2000; t. 104, nr 1(7), s. 391-400). Praca oryginalna obrazująca analizę histopatologiczną guzów przypadkowo wykrytych nadnerczy w materiale naszej Kliniki została opublikowana w Wiadomościach Lekarskich w 2006 roku (Babińska A i współ. Wiad. Lek. 2006; t. 59, nr 11/12, s. 744-750).

Praca poglądowa obejmująca przegląd piśmiennictwa oraz własne doświadczenie kliniczne w postępowaniu z ACC stała się podstawą do publikacji w Endokrynologii Polskiej, w której jestem współautorem (Dworakowska D i współ. Endokrynol. Pol. 2014; vol. 65, nr 6, s. 492-512 – **IF: 0.993**)

W rozpoznaniu ACC obowiązują omówione już kryteria Weissa, które są w wielu przypadkach niedoskonałe. Dlatego moje badania w ramach pracy doktorskiej były uzupełnieniem tych kryteriów o dodatkowe badania immunohistochemiczne ekspresji białek p53, p21, PCNA i Ki67. Wykazałam, że ekspresja badanych białek może być przydatna w rozpoznawaniu niejednoznacznych histopatologicznie przypadków guzów nadnerczy, kiedy różnicowanie między ACC a gruczolakiem kory jest trudne. Uzyskane wyniki badań opublikowałam w Experimental of Clinical Endocrinology and Diabetes w 2008 (Babińska A i współ. Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. 2008; vol. 116, nr 4, s. 246-251- **IF - 1.896**).

Analizując materiał Kliniki będący podstawą rozprawy doktorskiej, wśród 198 guzów nadnerczy poddanych operacji, w kilku przypadkach rozpoznano inne, rzadkie patologie jak współistnienie guza chromochłonnego i chłoniaka w jednym nadnerczu, przerost rdzenia nadnerczy, guz adenomatoidalny (*adenomatoid tumor*), torbiel pasożytnicza, pierwotny naczyniakomięsak (*primary angiosarcoma*), oraz współistnienie myelolipoma i przerostu guzkowego kory nadnerczy. Opisy tych rzadkich patologii opublikowałam w czasopiśmie World Journal Surgical Oncology w 2014 i 2015 roku oraz Polish Journal Pathology 2012 (Babińska A i współ World J. Surg. Oncol. 2015; vol. 13, art. ID 289, s. 1-5 – **IF: 1.286**; Babińska A i współ World J. Surg. Oncol. 2014; vol. 12, nr 1, art. ID 377, s. 1-8 – **IF: 1.408**; Babińska A i współ Pol. J. Pathol. 2012; vol. 63, nr 1, s. 45-48 – **IF: 0.490**). Analizę kliniczną i histopatologiczną rzadkich przypadków ganglioneuroma nadnerczy opublikowano w Acta Endocrinologica w 2014 roku, gdzie jestem współautorem (Kamińska E i współ Acta Endocrinol. (Buc.) 2014; vol. 10, nr 3, s. 477-486 – **IF: 0.268**).

Od 25 lat prowadzę bazę danych pacjentów z guzami nadnerczy, która obecnie liczy ponad 2500 przypadków. Opiekę nad tymi chorymi sprawuję w ramach Katedry i Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych i Poradni Przyklinicznej. Mój wkład w pracę nad guzami nadnerczy w Polsce został doceniony. Jestem współautorem wytycznych postępowania z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy w Polsce opracowanymi przez Polską Grupę Ekspertów i opublikowaną w Endokrynologii Polskiej (Bednarczuk T i współ Endokrynol. Pol. 2016; vol. 67, nr 2, s. 234-258 – **IF: 1.341**). Podsumowanie powyższych rekomendacji stanowiło podstawę do publikacji w cyklu prac w Medycynie Praktycznej (Bednarczuk T i współ. Med. Prakt. 2016, nr 5, s. 31-39; Bednarczuk T i współ Med. Prakt. Chir. 2016, nr 3, s. 53-61; Bednarczuk T i współ Med. Prakt. Onkol. 2016, nr 3, s. 45-53).

Badania nad zaburzeniami hemostazy w guzach nadnerczy stanowiły podstawę cyklu publikacji, w których jestem współautorem (Świątkowska – Stodulska R i współ. Endokrynol. Pol. 2015; vol. 66, nr 3, s. 207-213 – **IF: 1.112**; Świątkowska – Stodulska R i współ. Adv. Med. Sci. 2012; vol. 57, nr 2, s. 302-307 – **IF: 0.796**). Wykazaliśmy, że nie tylko w guzach z pełnoobjawowym CS ale także w SCS są obecne zaburzenia układu krzepnięcia.

Moje zainteresowania zawsze koncentrowały się wokół chorób endokrynologicznych i obejmowały poza guzami nadnerczy, nowotwory neuroendokrynne czy choroby przysadki i tarczycy.

Jestem autorem pracy opisującej niestandardowe postępowanie z nieoperacyjnym nowotworem neuroendokrynnym i mnogimi rakami jasnokomórkowymi obu nerek w przebiegu zespołu VHL, które zdecydowaliśmy się leczyć inhibitorami kinazy tyrozynowej, co pozwoliło na uzyskanie stabilizacji choroby do dnia dzisiejszego. Stało się to podstawą do publikacji w *Neuroendocrinology Letters* (Babińska A i współ. *Neuroendocrinol. Lett.* 2015; vol. 36, nr 6, s. 517-520 – **IF: 0.946**).

Ostatnio opublikowałam pracę przedstawiającą postępowanie z chorą z rzadko opisywanym przerzutem raka pęcherzykowego tarczycy do wątroby i oczodołu. Praca została opublikowana w *Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej* (Babińska A i współ. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2018; vol. 128, nr 7/8, s. 280-286 – **IF: 2.658**).

Ponadto jestem współautorem prac obejmujących problematykę guzów przysadki (Świątkowska – Stodulska R i współ. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121 (10): 588-594 – **IF: 1.665**; Świątkowska – Stodulska R i współ. *Endocrine* 2017; vol. 58, nr 6, s. 582-586 – **IF: 3.179**). Ta druga praca opisuje rzadki przypadek zespołu Tolosa–Hunta i podkreśla konieczność współpracy między lekarzami różnych specjalizacji w diagnostyce i postępowaniu w tej rzadkiej chorobie.

Inne opublikowane prace dotyczą schorzeń gruczołu tarczowego i opisują postępowanie w rzadkim przypadku ropnego zapalenia tarczycy (Cieszyński Ł i współ. Endokrynol. Pol. 2013; vol. 64, nr 3, s. 234-236 – **IF: 1.208**). Zachowanie się stężeń homocysteiny w niedoczynności tarczycy w chwili rozpoznania i po uzyskaniu eutyreozy opublikowano w Endocrine Journal w pracy oryginalnej, w której jestem współautorem (Orzechowska – Pawilojć A i współ. Endocr. J. 2007; vol. 54, nr 3, s. 471-476 – **IF: 1.572**).

Rzadki przypadek nesidioblastozy u dorosłej kobiety, jako przyczyna ciężkiej hipoglikemii został opublikowany w Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes (Babińska A i współ. Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. 2005; vol. 113, s. 350-353 – **IF: 1.367**).

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się roli IgG4 w chorobach autoimmunologicznych w endokrynologii. Praca poglądowa o tej tematyce, w której jestem współautorem, ukazała się w bieżącym roku w Archives Medical Science (Rzepecka A i współ. Arch. Med. Sci. 2019; vol. 15, nr 1, s. 55-64 – **IF: 2.344**).

W ramach nawiązanej współpracy z Wydziałem Rehabilitacji i Kinezyterapii Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku zainteresowałam się terapią zimnem i jej wpływem na procesy zapalne. Przeprowadziliśmy badania w grupie zawodników kadry akademickiej. Badania wykonaliśmy w ramach projektu: Rozwój Sportu Akademickiego - grant MNiSZW 0026/RS3/2015/53 „Metody wspomagające i ograniczające zmiany adaptacyjne treningu sportowego” w którym byłam współwykonawcą. Wykazaliśmy wyższe stężenia czynników wzrostowych oraz miokin w grupie poddanej ogólnoustrojowej kriostymulacji. Uzyskane wyniki badań były podstawą do publikacji w czasopiśmie Frontiers in Physiology (Jaworska J i współ. Frontiers in Physiology, section Clinical and Translational Physiology, published: 28 November 2018 doi: 10.3389/fphys.2018.01711 – **IF: 3.394**).

Kontynuacja współpracy z Wydziałem Rehabilitacji i Kinezyterapii Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu wiązała się z uczestnictwem w kolejnym grantie gdzie jestem głównym wykonawcą (NCN: 2017/25/B/NZ7/02309: Efekty krótkoterminowe i długoterminowe ogólnoustrojowej krioterapii na wrażliwość na działanie insuliny w grupie osób z nadwagą – badania translacyjne z uwzględnieniem zmian indukowanych zimnem i treningiem na regulację hormonalną metabolizmu). Prowadzone badania obejmują ocenę wpływu ogólnoustrojowej krioterapii na zmianę wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Uzyskane wyniki badań stały się podstawą do publikacji wysłanej do czasopisma *Frontiers in Physiology* (section Exercise Physiology), która obecnie jest w recenzji (Jaworska J i współ: Resistance training combined with cryostimulation affects myostatin and muscle strength).

W trzecim projekcie również jestem głównym wykonawcą - NCN: 2014/15/B/NZ7/00976: Nordic walking jako efektywna forma redukcji ogólnoustrojowego stanu zapalnego w grupie starzejących się osób – rola żelaza i witaminy D. W ramach tych badań sprawdzaliśmy skuteczność aktywności fizycznej na redukcję ogólnoustrojowego stanu zapalnego w grupie starzejących się osób. Wyniki badań stały się podstawą do publikacji, w której jestem współautorem: Walentukiewicz A i współ. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Sep 20;15(10). pii: E2064. doi: 10.3390/ijerph15102064 **IF: 2.145**.

5. 3. Działalność dydaktyczna

Od momentu zatrudnienia w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w 1996 roku, prowadzę zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia, seminaria i wykłady) ze studentami III, V i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz ze studentami IV roku stomatologii. W Klinice jestem opiekunem studentów V roku WL odbywających zajęcia w bloku z endokrynologii.

Jestem zaangażowana w opiekę nad lekarzami przygotowującymi się do egzaminu specjalizacyjnego w dziedzinie chorób wewnętrznych i endokrynologii. Do chwili obecnej

specjalizację z chorób wewnętrznych pod moim kierunkiem ukończyło czworo lekarzy a jedna osoba jest w trakcie specjalizacji. W zakresie endokrynologii specjalizacje pod moim kierownictwem ukończyło dwoje lekarzy.

Jestem autorem rozdziału książki pod redakcją Prof. dr hab. Anhellego Syrenicza pt „Endokrynologia w codziennej praktyce lekarskiej” (2009) (wersja w języku polskim i angielskim) oraz dwóch rozdziałów skryptu z endokrynologii dla studentów naszej uczelni.

Ponadto w 2007 roku opublikowano skrypt obejmujący zagadnienie mastocytozy, w którym jestem autorem rozdziałów obejmujących omówienie zmian w układzie kostnym w tej rzadkiej chorobie.

5. 4. Udział w projektach badawczych

Samodzielnie nawiązałam współpracę z Wydziałem Rehabilitacji i Kinezyterapii Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku.

Współpraca zaowocowała wspólną pracą w ramach grantów naukowych.

1. Rozwój Sportu Akademickiego grant MNiSZW 0026/RS3/2015/53 „Metody wspomagające i ograniczające zmiany adaptacyjne treningu sportowego” – **Współwykonawca.**

Wspomaganie zmian adaptacyjnych indukowanych treningiem, ale równocześnie zmniejszanie zmian zmęzeniowych stanowi cel badań wielu autorów w ostatnich latach. Dobrze udokumentowane jest przeciwzapalne działanie terapii zimnem. Jednakże wyniki badań naukowych opublikowane w ostatnich latach wskazują na fakt, iż silnie stłumiona odpowiedź przeciwzapalna spowalnia i zmniejsza zmiany indukowane treningiem.

W realizowanym projekcie sprawdzaliśmy czy procedury zimna połączone z różnymi formami treningowymi mają wpływ na zmiany adaptacyjne i zmianę uwalniania miokin oraz

czynników wzrostowych. W przeprowadzonych eksperymentach odnotowaliśmy spadek mocy uzyskiwanej w testach sprawnościowych w grupie zawodników akademickiej ligi siatkarskiej. Zakres tych niekorzystnych zmian był większy w grupie kontrolnej, niepoddanej terapii zimnem. Wyższe stężenia czynników wzrostowych oraz miokin indukowanych zimnem: irisin i zmiany czynnika wzrostu fibroblastów (FGF21) były widoczne w grupie eksperymentalnej (poddanej ogólnoustrojowej kriostymulacji). W innym eksperymencie, w którym wykorzystaliśmy modelowy wysiłek ekscentryczny zwróciliśmy uwagę, że trening oporowy wspomagany ogólnoustrojową kriostymulacją całego ciała wywołuje spadek miostatyny (białka hamującego hipertrofię) i wzrost siły mięśni.

Współpraca ta zaowocowała publikacją: „ A two-week specific volleyball training supported by the whole body cryostimulation protocol induced an increase of growth factors and counteracted deterioration of physical performance.” Jaworska J, Micielska K, Kozłowska M, Wnorowski K, Skrobecki J, Radziminski L, **Babinska A**, Rodziewicz E, Lombardi G, Ziemann E, *Frontiers in Physiology, section Clinical and Translational Physiology* published: 28 November 2018 doi: 10.3389/fphys.2018.01711

Punktacja IF: 3,394

Punktacja MNiSW: 35.000

Praca prowadzona była w ramach międzynarodowej współpracy z Laboratory of Experimental Biochemistry and Molecular Biology (IRCCS) Istituto Ortopedico Galeazzi w Mediolanie.

2. NCN: 2017/25/B/NZ7/02309: Efekty krótkoterminowe i długoterminowe ogólnoustrojowej krioterapii na wrażliwość na działanie insuliny w grupie osób z

nadwagą – badania translacyjne z uwzględnieniem zmian indukowanych zimnem i treningiem na regulację hormonalną metabolizmu – **Główny Wykonawca**.

Cel projektu stanowiło ustalenie roli ogólnoustrojowej krioterapii w zmianie wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Wykorzystaliśmy procedurę działania niskich temperatur i połączenia jej z aktywnością fizyczną. Szukaliśmy odpowiedzi na pytanie czy wzrost stężenia miokin i adipokin wywoła redukcję stanu zapalnego charakteryzującego się obniżeniem białka HMGB1 regulującego proces autofagii. Dodatkowo sprawdzaliśmy efektywność zastosowanych protokołów jeśli chodzi o metabolizm kostny i energetyczny *in vitro* w pierwotnych komórkach osteoblastycznych i komórkach β trzustki traktowanych surowicą pochodzącą od uczestników badań.

Współpraca zaowocowała wynikami badań stanowiących podstawę do publikacji: autorstwa Jaworska J; Kozłowska M; Rodziewicz E, Kortas J, Micielska K; **Babińska A**; Laskowski R; Lombardi G; Ziemann E.: Resistance training combined with cryostimulation affects myostatin and muscle strength. Praca jest obecnie w recenzji czasopisma *Frontiers in Physiology* (section Exercise Physiology).

3. NCN: 2014/15/B/NZ7/00976: Nordic walking jako efektywna forma redukcji ogólnoustrojowego stanu zapalnego w grupie starzejących się osób – rola żelaza i witaminy D – **Główny Wykonawca**

W badaniach realizowanych w latach 2014 – 2017 ocenialiśmy skuteczność aktywności fizycznej w formie Nordic Walking (NW) i jej wpływ na redukcję ogólnoustrojowego stanu zapalnego w grupie starzejących się osób. Podjęliśmy próbę określenia czynników wzmacniających lub ograniczających przeciwzapalne działanie wysiłku fizycznego. Sprawdzaliśmy także, która z form treningowych NW - wytrzymałościowa czy

interwałowa - jest skuteczniejsza w redukcji stanu zapalnego w badanej grupie. Ponadto ocenialiśmy czy regularny trening NW jest efektywną metodą spowalniającą proces sarkopenii oraz czy zmiany w masie mięśniowej mają związek z aktywnością białka indukowanego stresem HMGB1 (*ang. high mobility group box 1*). Dodatkowo badano, czy ta forma aktywności fizycznej ma wpływ na metabolizm żelaza i czy zmianom tym towarzyszy wzmożona sekrecja miokina. Weryfikowano także czy uwalnianie czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (*ang. brain-derived neurotrophic factor; BDNF*) prowadzi do poprawy funkcji kognitywnych. Wreszcie czy w związku z powszechnym występowaniem niedoboru witaminy D₃, zmiany indukowane wysiłkiem fizycznym będą zależne od stężenia 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D].

Zastosowany program aktywności fizycznej w grupie seniorów, obniżył poziom homocysteiny (Hcy) we krwi. Co ciekawe, nasze badania wykazały, iż zarówno pojedyncza jednostka, jak i regularny trening NW istotnie redukowało stężenia Hcy, a zmiany te dodatkowo korelowały ze wzrostem metioniny i cysteiny. Wzrost stężeń tych dwóch aminokwasów może sugerować wzmożoną degradację Hcy, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia.

Wyniki badań stały się podstawą publikacji: „Vitamin D Supplementation and Nordic Walking Training Decreases Serum Homocysteine and Ferritin in Elderly Women”. Walentukiewicz A, Lysak-Radomska A, Jaworska J, Prusik K, Prusik K, Kortas JA, Lipiński M, **Babinska A**, Antosiewicz J, Ziemann E. Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep 20;15(10). pii: E2064. doi: 10.3390/ijerph15102064.

Punktacja IF: 2,145

Punktacja MNiSW: 25.000

4. NCN 2018/29/B/N27/02094 „Aktywacja szlaków związanych z inflomasomami w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej i zwiększona aktywacja tych szlaków w mięśniach szkieletowych w odpowiedzi na aktywność fizyczną -badania in vitro i in vivo” – **Główny Wykonawca.**

Projekt ma na celu ustalenie roli aktywacji odpowiedzi immunologicznej wrodzonej w procesie starzenia, a w głównej mierze określenie roli aktywacji kompleksów inflamasomów w patogenezie i rozwoju sarkopenii u ludzi. Celem będzie również poznanie mechanizmów molekularnych hamujących szlaki aktywacji inflamasomów w odpowiedzi na różne rodzaje wysiłków fizycznych.

6. Członkostwo w krajowych towarzystwach naukowych

Jestem wieloletnim członkiem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

7. Działalności redakcyjna i recenzencka

1. Współpracuję z czasopismem naukowym Współczesna Onkologia gdzie byłem **recenzentem** jednej pracy w 2018 roku.
2. W roku akademickim 2016/2017 byłem promotorem pracy licencjackiej: pielęgniarki Joanny Świniarskiej „ Rola pielęgniarki w opiece nad pacjentem z akromegalią”. Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauko o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa.

8. Uzyskane nagrody

Nagroda Dydaktyczna Zespołowa II Stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w 2017 przyznana przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Nagroda za współautorstwo skryptu „Endokrynologia” dla studentów medycyny.

9. Aktywność organizacyjna i społeczna

W roku 2008 i w 2013 uczestniczyłam w misji medycznej w Kenii i Tanzanii organizowanej przez misjonarzy Kościoła Franciszkańskiego w Nairobi (Kenia). Mój wolontariat odbywał się w ramach urlopu wypoczynkowego i własnego finansowania.

Moja praca z Dr Aleksandrą Modlińską opierała się na pomocy medycznej w ramach tamtejszych ośrodków zdrowia (często prowadzonych jedynie przez średni personel medyczny) oraz wizytach medycznych w wioskach masajskich, gdzie nie ma dostępu do żadnej opieki medycznej.

Anne Bobińska