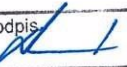


Rada Doskonałości Naukowej 00-901 Warszawa, pl. Defilad 1 Dział Kancelaryjny WPLYNĘŁO (LAW)	
27.03.2023	
Znak sprawy:	
Podpis	Zaś.
	2x1

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu, Rada Dyscypliny Nauki
Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny,
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

za pośrednictwem:

Rady Doskonałości

pl. Defilad 1

00-901 Warszawa

(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)



RPW/2693/2023
Data: 2023-03-27



SCP/1954/2023
ID: 17900300010218

Milena Ściskalska

(imię i nazwisko wnioskodawcy)

**Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu / Wydział Farmaceutyczny / Katedra Biochemii
Farmaceutycznej, Zakład Biomedycznych Analiz Środowiskowych**
(miejsce pracy/jednostka naukowa)

Wniosek

z dnia 23.03.2023 r.

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Określenie osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego: Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. Pkt. 2b Ustawy.

Tytuł osiągnięcia naukowego: „*Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem polimorfizmów w genach kodujących te enzymy*”.

Wniosuję – na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.) – aby komisja habilitacyjna podejmowała uchwałę w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w głosowaniu **tajnym/jawnym***¹

Zostałem poinformowany, że:

Administratorem w odniesieniu do danych osobowych pozyskanych w ramach postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego jest Przewodniczący Rady Doskonałości Naukowej z siedzibą w Warszawie (pl. Defilad 1, XXIV piętro, 00-901 Warszawa).

Kontakt za pośrednictwem e-mail: kancelaria@rdn.gov.pl, tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu. Dane osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c) Rozporządzenia UE 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220 - 221 oraz art. 232 – 240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.

Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest na stronie www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html

.....*Milena Ściskalska*.....
(podpis wnioskodawcy)

Załączniki:

1. Dane wnioskodawcy
2. Autoreferat
3. Wykaz osiągnięć naukowych

¹ * Niepotrzebne skreślić.



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

dr Milena Ściskalska

Autoreferat

Katedra Biochemii Farmaceutycznej
Zakład Biomedycznych Analiz Środowiskowych
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023

Spis treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). ...	4
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe	4
4.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego	7
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	38
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	59
7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej, niewymienione w pkt. 1-6.....	63

1. Imię i nazwisko

Milena Ściskalska (nazwisko rodowe: Topoła)

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

- 2012 r. – dyplom ukończenia studiów na kierunku Analityka medyczna i uzyskanie tytułu magistra analityki medycznej na podstawie pracy dyplomowej pt.: „Wpływ palenia papierosów na stężenie produktów peroksydacji białek we krwi hutników narażonych na metale ciężkie” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr hab. Haliny Milnerowicz.
- 2017 – dyplom i stopień doktora nauk farmaceutycznych w specjalności biochemia kliniczna i toksykologiczna uzyskany na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Wpływ palenia papierosów na równowagę pro/antyoksydacyjną u osób zdrowych i pacjentów z ostrym stanem zapalnym trzustki” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr hab. Haliny Milnerowicz.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

- 2012 - 2016 – doktorant dziennych studiów doktoranckich w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- 2013 - 2016 – diagnosta laboratoryjny w Niepublicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej "Przychodnia Kosmonautów" Sp. z o. o. we Wrocławiu
- 2016 - 2018 – asystent w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

- 2018 - 2021 – adiunkt w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- 2021 do chwili obecnej – adiunkt w Katedrze Biochemii Farmaceutycznej, w Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych (zmiana Jednostki w dniu 1.10.2021 r. w wyniku restrukturyzacji Wydziału i połączenia Katedry Biochemii Farmaceutycznej z Katedrą i Zakładem Biomedycznych Analiz Środowiskowych), Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

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

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem polimorfizmów w genach kodujących te enzymy”.

4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

Moim osiągnięciem naukowym, będącym podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest cykl 5 powiązanych tematycznie artykułów naukowych (od P-1 do P-5), opublikowanych w latach 2020-2022. Sumaryczny Impact Factor przedstawionego cyklu publikacji według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi **26,224**, co odpowiada **440** punktom Ministerstwa Edukacji i Nauki. We wszystkich pracach przedłożonego cyklu jestem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym (* - oznacza autora korespondencyjnego).

- P-1. Milena Ściskalska***, Halina Milnerowicz. Importance of polymorphisms in the gene of paraoxonase-1 (SNP rs662) and apolipoprotein A-I (SNP rs670 and rs5069) in non-smoking and smoking healthy subjects and patients with acute pancreatitis. *Genes*, 2022, 13 (11): 1968. DOI:10.3390/genes13111968.
Impact Factor: 4,141 Punkty MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i hipotezy badawczej, ustaleniu metod badawczych, zaplanowaniu badań, optymalizacji warunków oznaczenia badanych polimorfizmów, wykonaniu doświadczeń poprzez oznaczenie polimorfizmów: SNP rs670, rs5069 (w całości prób badanych) i SNP rs662 (w części prób badanych) oraz oznaczeniu parametrów biochemicznych wchodzących w skład publikacji (składowych profilu lipidowego, aktywności i stężenia PON1, stężenia apoA-I, stężenia oxLDL, MDA), wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu artykułu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny), kierowaniu projektem badawczym nr SUBZ.D022.22.033 pod tytułem „Analiza wybranych parametrów przydatnych w ocenie wielkości zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu w stanie zapalnym trzustki i cukrzycowej chorobie nerek”.

- P-2. Milena Ściskalska***, Halina Milnerowicz. Association of genetic variants in the *GPX1* and *GPX4* genes with the activities of glutathione-dependent enzymes, their interaction with smoking and the risk of acute pancreatitis. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, 146: 112591. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112591
Impact Factor: 7,419 Punkty MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w koncepcji pracy, zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, zaplanowaniu badań, optymalizacji warunków oznaczenia badanych polimorfizmów, wykonaniu doświadczeń poprzez oznaczenie polimorfizmów: SNP rs1050450 and rs713041 oraz oznaczeniu parametrów biochemicznych wchodzących w skład publikacji (aktywności: GPx, GR, GST, stężenia GSH, kotyniny, hsCRP, MDA), wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu artykułu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny).

- P-3. Milena Ściskalska***, Halina Milnerowicz*. The role of GST π isoform in the cells signalling and anticancer therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, 24(16): 8537-8550. DOI: 10.26355/eurrev_202008_22650.

Impact Factor: 3,507

Punkty MNiSW: 70

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w koncepcji pracy, opracowaniu konspektu artykułu, przeprowadzeniu systematycznego przeglądu piśmiennictwa, analizie literatury, napisaniu manuskryptu artykułu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny).

- P-4. Milena Ściskalska***, Halina Milnerowicz*. Activity of glutathione S-transferase and its π isoenzyme in the context of single nucleotide polymorphism in the *GSTP1* gene (rs1695) and tobacco smoke exposure in the patients with acute pancreatitis and healthy subjects. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, 140: 111589.

DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111589.

Impact Factor: 7,419

Punkty MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, zaplanowaniu badań, optymalizacji warunków oznaczenia badanych polimorfizmów, wykonaniu doświadczeń poprzez oznaczenie polimorfizmu SNP rs1965 oraz oznaczenie parametrów biochemicznych wchodzących w skład publikacji (aktywności: GST i GST π , stężenia: GSH, hsCRP, MDA, kotyniny, hemoglobiny), wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny).

- P-5 Milena Ściskalska***, Monika Ołdakowska, Grzegorz Marek, Halina Milnerowicz*. Increased risk of acute pancreatitis occurrence in smokers with rs5751901 polymorphisms in *GGT1* gene. *Int. J. Med. Sci.*, 2020, 17(2): 242-254.

DOI: 10.7150/ijms.38657

Impact Factor: 3,738

Punkty MNiSW: 70

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i hipotezy badawczej, wyborze metod badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu oznaczenia polimorfizmu SNP rs5751901 oraz oznaczeniu parametrów biochemicznych wchodzących w skład publikacji (stężenia i aktywności GGT, stężenia: kotyniny, hsCRP, GSH, stężenia markerów stresu oksydacyjnego), wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu artykułu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny).

Mój udział procentowy w powstanie każdego z artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe szacuję na przynajmniej 80%.

Do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego dołączono oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie.

4.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego

Wprowadzenie

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest chorobą zapalną tego narządu o dynamicznym przebiegu. Jak dotąd nie opracowano skutecznej metody leczenia, specyficznej dla tego schorzenia. Roczna częstość występowania tej choroby w Europie waha się od 4,6 do 100 na 100 000 mieszkańców i ma tendencję wzrostową [1,2]. Czynniki etiologicznymi OZT są kamica żółciowa, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów. OZT może także być wynikiem hiperlipidemii, urazu mechanicznego trzustki, stosowania leków (w tym przeciwzapalnych, immunosupresyjnych, przeciwzakrzepowych, cytostatycznych, chorób infekcyjnych, zaburzeń metabolicznych oraz mutacji genów: *SPINK1*, *PRSSI* i *CFTR* sprzyjających wewnątrzkomórkowej aktywacji enzymów trzustkowych [3–7]. Ostre zapalenie trzustki może wystąpić również jako powikłanie chorób systemowych lub endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej. Chociaż w większości przypadków OZT u dorosłych jako czynnik etiologiczny tej choroby podaje się kamicę dróg żółciowych i nadużywanie alkoholu, około 10–30% przypadków tej choroby ma charakter idiopatyczny [1,2]. Pomimo dziesięcioleci badań, dokładny patomechanizm OZT nie został wyjaśniony [1]. Prawdopodobnie jest to proces wieloczynnikowy, o różnej etiologii u osób dorosłych

i dzieci [3]. Przypuszcza się, że podstawowym mechanizmem inicjującym OZT jest wewnątrzkomórkowa aktywacja proenzymów w części egzokrynej trzustki, co w następstwie skutkuje zaburzeniem kompartmentacji komórek pęcherzykowych i samotrawieniem narządu [8].

Uważa się, że stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w patofizjologicznych mechanizmach OZT [9,10]. Zaangażowanie wolnych rodników w patofizjologię OZT po raz pierwszy opisał Sanfey i współ. [11]. Reaktywne formy tlenu i azotu mogą odgrywać ważną rolę w indukcji procesu zapalnego w drodze aktywacji szlaku sygnałowego prowadzącego do wydzielania cytokin prozapalnych [12] oraz zaburzeń szlaku przemian kwasu arachidonowego, co implikuje nasilenie syntezy prostanoidów jako istotnych czynników zaangażowanych w przebieg procesu zapalnego [13]. Stres oksydacyjny powoduje pobudzenie receptorów dla interleukiny-1 β (IL-1 β) i tromboksanu A₂ (TXA₂), co prowadzi do aktywacji kaskady MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinase*), a następnie czynników transkrypcyjnych dla cytozolowej fosfolipazy A₂ (cPLA₂), aktywatora protein 1 (AP-1) i czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) [14,15]. Proces ten jest ważnym etapem odpowiedzi zapalnej i antyoksydacyjnej komórki, gdyż prowadzi do wydzielania prostanoidów i chemokin w trzustce, takich jak: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , które nasilają chemotaksję leukocytów i makrofagów wydzielających cytokiny prozapalne [12,14,15]. Synergiczne oddziaływanie cytokin skutkuje nasileniem ekspresji mediatorów prozapalnych i uszkodzeniem tkanki trzustki [15]. Zatem, obecnie OZT uważa się za chorobę wieloczynnikową, która może być spowodowana czynnikami środowiskowymi, metabolicznymi i genetycznymi przyczyniającymi się do powstawania stresu oksydacyjnego [1].

Prowadzone przeze mnie prace badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora, skupione były przede wszystkim na ocenie wpływu narażenia na ksenobiotyki dymu tytoniowego, jako ważnego źródła wolnych rodników, na stopień nasilenia stanu zapalnego oraz zaburzeń równowagi pro/antyoksydacyjnej u osób z OZT [16,17]. Z przeprowadzonych badań wynikało, że przebieg OZT związany jest z intensywnym stresem oksydacyjnym, co przejawiało się znacznym wzrostem markerów peroksydacji lipidów we krwi pacjentów z OZT w porównaniu do osób zdrowych. Co więcej, wykazaliśmy, że rola poszczególnych antyoksydantów w neutralizacji stresu oksydacyjnego w przebiegu OZT jest zdywersyfikowana – katalaza, paraoksonaza -1 (PON1) i izoforma π S-transferazy glutationowej są ważną częścią obrony antyoksydacyjnej komórki w odpowiedzi na narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego, natomiast cynkowo-miedziowa dysmutaza

ponadtlenkowa oraz metalotioneina pełnią ważną rolę w neutralizacji stresu oksydacyjnego indukowanego rozwojem stanu zapalnego [17]. We krwi pacjentów z OZT w porównaniu do osób zdrowych zaobserwowałam także znaczny spadek glutationu (GSH) – najważniejszego wewnątrzkomórkowego antyoksydantu. GSH wykazuje działanie antyoksydacyjne, które wiąże się z detoksykacją H_2O_2 , reaktywnych form tlenu, nadtlenków organicznych i chelatacją jonów metali toksycznych [18]. GSH może przechodzić w formę utlenioną w reakcji neutralizacji H_2O_2 lub nadtlenków organicznych, katalizowanej przez peroksydazę glutationową (GPx). Tripeptyd ten jest także ważnym substratem w reakcji detoksykacji ksenobiotyków w procesie tworzenia kwasów merkapturowych z udziałem S-transferazy glutationowej (GST) [19,20]. GSH może być również substratem dla γ -glutamylotransferazy (GGT), katalizującej jego degradację w przestrzeni zewnątrzkomórkowej w cyklu γ -glutamylowym. Kolejnym ważnym osiągnięciem było zaobserwowanie, że terapia lekami przeciwbólowymi nie powodowała zahamowania kaskady oksydacyjno-zapalnej, a hospitalizacja pacjentów z OZT nie przyczyniła się do wyciszenia procesu zapalnego [17]. W związku z powyższym zasugerowałam, że wyjaśnienie przyczyn obniżonego stężenia GSH w przebiegu OZT może być kluczem do wyjaśnienia patomechanizmu rozwoju OZT opartego o zaburzenia równowagi pro/antyoksydacyjnej, a w przyszłości także opracowania nowych leków hamujących wykorzystanie rezerw tego związku w komórce, co w efekcie zapobiegnie dalszej aktywacji prozapalnych szlaków komórkowych w przebiegu tej choroby. Oprócz określenia udziału poszczególnych enzymów antyoksydacyjnych w wykorzystaniu komórkowych rezerw GSH, pożądane są badania dokumentujące wpływ różnic międzypersonalnych w aktywności poszczególnych enzymów, uwarunkowanych m. in. przez polimorfizmy genetyczne. Polimorfizm genetyczny może wpływać na ekspresję genów kodujących enzymy antyoksydacyjne, co będzie skutkowało międzypersonalnym zróżnicowaniem wrażliwości organizmu na czynniki uszkodzające. Z uwagi na doniesienia literaturowe, że warianty genetyczne powinny być rozważane jako „kofaktory” dla czynników środowiskowych w procesie indukcji OZT [1,21], konieczne jest przeprowadzenie badań mających na celu ocenę związku polimorfizmów genetycznych w genach kodujących enzymy antyoksydacyjne z ryzykiem wystąpienia OZT. Przebieg OZT może być zależny od genotypu dla analizowanych polimorfizmów i być odmienny dla osób palących i niepalących papierosy. Co więcej, narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego może predysponować do wystąpienia tej choroby w zależności od polimorfizmu genetycznego. Takie podejście wpisuje się w nowoczesny trend badań polegający na analizie genów

polimorficznych jako markerów genetycznych w celu ustalenia predyspozycji organizmu do zapobiegania rozwojowi procesów patofizjologicznych, w tym także do przeciwdziałania zaburzeniom metabolizmu komórkowego na skutek działania czynników oksydacyjnych. Obecnie, w świetle braku leku skutecznie hamującego gwałtownie rozwijający się stan zapalny w przebiegu OZT, koniecznym wydaje się przeprowadzenie badań przyczyniających się do opracowania modelu strategii postępowania terapeutycznego opartego na indywidualnym doborze leczenia w zależności od genotypu dla genów kodujących enzymy antyoksydacyjne.

Przedstawione osiągnięcie naukowe jest kontynuacją wcześniej prowadzonych badań, skupia się jednak nie tylko na określeniu statusu antyoksydacyjnego pacjentów z OZT, lecz również na roli poszczególnych enzymów antyoksydacyjnych (PON-1, enzymów glutationo-zależnych: peroksydazy glutationowej, izoformy π S-transferazy glutationowej, γ -glutamylotransferazy) w utrzymaniu równowagi pro/antyoksydacyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem polimorfizmów genetycznych w obrębie genów kodujących te enzymy i ich związku z ryzykiem wystąpienia choroby.

Cel naukowy

Przedstawione publikacje, wchodzące w skład mojego osiągnięcia naukowego i stanowiące podstawę o ubieganie się o stopień naukowy doktora habilitowanego, miały na celu określenie udziału glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w utrzymaniu równowagi pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z OZT w zależności od polimorfizmów w obrębie genów kodujących te enzymy i narażenia na ksenobiotyki dymu tytoniowego.

Głównymi zadaniami badawczymi przedstawionego osiągnięcia naukowego były:

- określenie roli paraoksonazy 1 (PON1) jako enzymu zewnątrzkomórkowego, będącego pierwszą linią obrony przed oksydacyjnym uszkodzeniem komórki oraz ocena wpływu stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL) i apolipoproteiny A-I (apoA-I) na aktywności PON1 z uwzględnieniem polimorfizmu rs662 w genie *PON1* oraz rs670 i rs5069 w genie *APOAI* [P-1];
- ocena stopnia zużycia wewnątrzkomórkowego GSH przez peroksydazę glutationową (GPx) w zależności od genotypu dla polimorfizmu w obrębie genu *GPX1* (SNP rs1050450) – kodującego główną izoformę peroksydazy glutationowej, oraz genu *GPX4* (SNP rs713041) - kodującego izoformę GPx pełniącą istotną rolę

prewencyjną przed utlenianiem lipidów oraz regulującą szlaki sygnałowe cytokin [P-2];

- określenie działania antyoksydacyjnego izoformy π S-transferazy glutationowej (GST- π) i jego znaczenia w regulacji szlaku sygnalizacyjnego dla cytokin prozapalnych [P-3];
- ocena związku nasilenia stanu zapalnego z aktywnością GST- π oraz wpływu polimorfizmu w genie *GSTP1* (rs1695) na aktywność tego enzymu [P-4];
- określenie wpływu polimorfizmu rs5751901 i rs2236626 w genie *GGT1* na aktywność γ -glutamylotransferazy (GGT) i jej związku ze stanem zapalnym [P-5].

W każdej z publikacji wchodzącej w skład przedłożonego osiągnięcia naukowego, aktywność wyżej wymienionych enzymów antyoksydacyjnych analizowałam w odniesieniu do markerów stresu oksydacyjnego, dodatkowo uwzględniając narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego. Oszacowałam również ryzyko wystąpienia OZT u osób z poszczególnymi genotypami dla analizowanych polimorfizmów w celu pozyskania dodatkowych informacji o różnicach w międzysobniczej wrażliwości na OZT.

Uzyskane wyniki

- I. **Określenie roli paraoksonazy 1 (PON1) jako enzymu zewnątrzkomórkowego, będącego pierwszą linią obrony przed oksydacyjnym uszkodzeniem komórki oraz ocena wpływu stężenia HDL i apoA-I na aktywności PON1 z uwzględnieniem polimorfizmu rs662 w genie *PON1* oraz rs670 i rs5069 w genie *APOAI* [P-1].**

Przebieg OZT przyczynia się do modyfikacji profilu lipidowego, co znajduje odzwierciedlenie w obniżeniu stężenia HDL, uważanych za niezależny predyktor w przypadku niewydolności narządowej, martwicy trzustki i śmiertelności w przebiegu tej choroby [22]. HDL jest uważany za czynnik antyoksydacyjny, zapobiegający utlenianiu błony komórkowej dzięki obecności na jego powierzchni specyficznego enzymu – paraoksonazy (PON) [23–25]. PON występuje w organizmie ludzkim w trzech izoformach: PON1, PON2, PON3, z których aktywność PON1 (EC 3.1.8.1) jest dominująca. Ludzka PON1 (43–45 kDa) jest glikoproteina składającą się z 354 aminokwasów, syntetyzowaną

głównie w wątrobie, skąd jest uwalniana do krwioobiegu [25,26]. PON1 posiada trzy typy aktywności hydrolitycznej: fosfotriesterazową, aryloesterazową i laktonazową [24,26–28]. Fakt, że PON1 jest główną izoformą PON występującą w surowicy, posiada właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne, jak również jest efektywnym metabolizerem ksenobiotyków [27,29] był powodem zaprojektowania badania mającego na celu określenie roli PON1 w inhibicji peroksydacji lipidów indukowanych przebiegiem OZT oraz narażeniem na ksenobiotyki dymu tytoniowego. Dużą zmienność aktywności PON1 przypisuje się nie tylko czynnikom środowiskowym, ale również genetycznym [23–25]. Do badań wybrano polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) rs662 w genie *PON1*, ze względu na jego częste występowanie w populacji. SNP rs662 opiera się na wymianie kodonu CAA na CGA w egzonie szóstym genu *PON1*, w kodonie 192 (Q192R) skutkując zamianą glutaminy (Q) na argininę (R) [23,24,26]. W strukturze HDL, PON1 jest związana z apoA-I, która stabilizuje enzym i jest kluczowa dla przyłączenia cząsteczki PON1 do HDL [29,30]. Gen *APOA1* zlokalizowany na chromosomie 11q23-q24 jest wysoce polimorficzny [31,32]. Stąd też zdecydowano się uzupełnić badania o ocenę zależności SNP rs670 i rs5069 w genie *APOA1* od stężenia apoAI, które z kolei może mieć wpływ na aktywność PON1.

W badaniach opisanych w niniejszym artykule wykazałam niższą aktywność fosfotriesterazową PON1 (PON1(P)) w grupie osób zdrowych z **genotypem TT** w porównaniu z osobami z genotypem TC dla **SNP rs662 w genie *PON1*** (Tabela 4). Co więcej, wykazałam stopniowy spadek wszystkich aktywności PON1 – fosfotriesterazowej, aryloesterazowej (PON1(A)) i laktonazowej (PON1(L)) w czasie hospitalizacji palących pacjentów z OZT z genotypem TT, w przeciwieństwie do palących pacjentów z genotypem TC, u których nie stwierdziłam zmian tych parametrów. Co ciekawe, temu spadkowi aktywności PON1 nie towarzyszyły zmiany stężeń HDL i apoA-I (Rysunek S1). Może to wskazywać, że genotyp TT przyczynia się bezpośrednio do zmniejszenia aktywności PON1 u pacjentów z OZT, a ekspozycja na dym tytoniowy może być uznana za dodatkowy czynnik wpływający na aktywność PON1. Co więcej, przeprowadzona analiza ilorazu szans wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki u osób z tym genotypem.

Analiza wyników w zależności od **SNP rs670 w genie *APOA1*** wykazała, że zaburzenie metabolizmu lipidów w przebiegu OZT, odzwierciedlające się obniżonym stężeniem HDL i nasilonym procesem peroksydacji lipidów, jest szczególnie widoczne w przypadku pacjentów z **genotypem GG**, co dodatkowo wiązało się ze zmniejszonym

stężeniem PON1 i apoA-I, czemu towarzyszył spadek aktywności PON1(P) i PON1(L) w porównaniu z osobami zdrowymi (Tabela 5). Co więcej, w grupie niepalących pacjentów z OZT z tym genotypem zaobserwowano najniższe stężenie apoA-I i obniżoną aktywność PON1(L) (skierowanej przeciwko utlenionym wielonienasyconym kwasom tłuszczowym na lipoproteinach), co było statystycznie istotne do grupy pacjentów z OZT z genotypem AA (Tabela S3). Spadek stężenia apoA-I zaburzający aktywność PON1(L) może skutkować zwiększoną modyfikacją oksydacyjną lipoprotein o małej gęstości (LDL) [33]. W niniejszych badaniach proces ten znalazł odzwierciedlenie w zwiększonym stosunku oxLDL/LDL w grupie pacjentów z OZT z genotypem GG w 3. dobie hospitalizacji w porównaniu z pierwszą dobą (Tabela 5). Może to wskazywać na intensywny stres oksydacyjny związany ze stanem zapalnym i wyjaśniać zwiększone ryzyko wystąpienia OZT u osób z genotypem GG dla SNP rs670 w genie *APOA1* wykazane w tym badaniu.

Przeprowadzone badania wykazały, że występowanie allelu A dla SNP rs670 w genie *APOA1* jest związane z najwyższym stężeniem apoA-I we krwi zdrowych osób niepalących, któremu towarzyszy najwyższe stężenie HDL w porównaniu z innymi genotypami (Tabela S2). Co ciekawe, zależność ta ulegała zmianie w przebiegu OZT – zarówno w grupie palących jak i niepalących pacjentów z OZT z **genotypem AA** stwierdzono stopniowe zmniejszanie się stężenia HDL podczas hospitalizacji (Tabela S3). Dodatkowo, w grupie palących pacjentów z tym genotypem obserwowano obniżenie stężenia apoA-I w porównaniu do pacjentów z genotypem GG (co związane było z najniższymi aktywnościami PON1 w porównaniu do pozostałych genotypów) oraz najniższe stężenie PON1 w 7. dniu hospitalizacji w porównaniu do pacjentów z genotypem GG i AG (Tabela S3). Uzyskane wyniki wskazują na fakt, że stres oksydacyjny związany z ekspozycją na dym tytoniowy i stanem zapalnym u osób z allelem A dla SNP rs670 w genie *APOA1* może przyczynić się do zmniejszenia syntezy PON1 (Tabela S3).

Analiza wyników w zależności od **SNP rs5069 w genie *APOA1*** wykazała stopniowe zmniejszanie się stężenia apoA-I podczas hospitalizacji pacjentów z OZT **genotypem CC**, czemu towarzyszyły obniżone stężenie PON1 wraz z jej wszystkimi aktywnościami, co było istotne statystycznie w porównaniu z pacjentami z OZT z genotypem TC. Zaburzenia te, zwłaszcza stopniowo zmniejszająca się aktywność PON(L) podczas hospitalizacji pacjentów z OZT z genotypem CC, powodowały nasilenie peroksydacji lipidów objawiające się zwiększeniem wartości stosunku oxLDL/LDL oraz stężenia malonyldialdehydu (MDA) (Tabela 6). Matematyczna analiza ilorazu szans wykazała, że genotyp jest związany z nasilonym ryzykiem wystąpienia OZT.

Uzyskane wyniki badań wskazują na fakt, że badane polimorfizmy w genach *APOAI* i *PON1* mają wpływ na spadek aktywności PON1, co przekłada się na nasilenie peroksydacji lipidów – procesu prowadzącego m. in. do uszkodzenia błon komórkowych.

II. Ocena stopnia zużycia wewnątrzkomórkowego GSH przez peroksydazę glutationową (GPx) w zależności od genotypu dla polimorfizmu w obrębie genu *GPX1* (SNP rs1050450) – kodującego główną izoformę peroksydazy glutationowej, oraz genu *GPX4* (SNP rs713041) - kodującego izoformę GPx pełniącą istotną rolę prewencyjną przed utlenianiem lipidów oraz regulującą szlaki sygnałowe cytokin [P-2].

Peroksydazy glutationowe (GPx, EC 1.11.1.9) to rodzina metaloenzymów, posiadających w centrum aktywnym atom selenu w postaci selenocysteiny. Główną rolą GPx jest neutralizacja nadtlenków w komórce powstających w trakcie procesów biochemicznych, w tym H₂O₂ i nadtlenków organicznych. W reakcji katalizowanej przez GPx, pod wpływem nadtlenku, reszta selenolowa enzymu jest utleniana do kwasu selenowego, który następnie reaguje z GSH z wytworzeniem selenylosulfidu. W reakcji z kolejną cząsteczką GSH odtwarzany jest enzym w formie zredukowanej, a glutation tworzy disiarczek glutationu (GSSG). Zatem, neutralizacja wolnych rodników z udziałem GPx bezpośrednio związana jest z redukcją rezerw glutationu w komórce, a fakt, że zmiany aktywności reduktazy glutationowej (GR) oraz GST mogą mieć wpływ na funkcjonowanie systemu GSH/GPx przyczynił się do zaprojektowania badań mających na celu ocenę aktywności enzymów glutationozależnych (GPx, GR, GST) oraz stężenia glutationu we krwi pacjentów z OZT oraz osób zdrowych.

W badaniach wykazałam, że GSH jest zaangażowany w neutralizację stresu oksydacyjnego związanego z przebiegiem zapalenia w grupie pacjentów z OZT, na co wskazuje 2-krotny spadek stężenia tego antyoksydantu w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto wykazałam, że przebieg OZT przyczynia się do zmniejszenia całkowitej aktywności GPx (w osoczu i lizacie erytrocytarnym), któremu towarzyszy zwiększona aktywność GR i zwiększone stężenie MDA, zarówno w grupie pacjentów palących jak i niepalących papierosów. Wyniki te mogą wskazywać na istotną rolę GR w regeneracji GSH w przebiegu OZT. Jednakże wyżej wymienione różnice w aktywności GPx i GR nie korespondowały ze wzrostem stężenia GSH. Obniżona aktywność GPx wskazuje, że utlenianie GSH we krwi pacjentów z OZT w dużym stopniu nie odbywa się na drodze

reakcji katalizowanej przez ten enzym lub aktywność enzymu jest modulowana przez inne czynniki.

Ze względu na fakt, że aktywność GPx może być zależna nie tylko od czynników środowiskowych, ale również genetycznych, badania uzupełniłam oceną aktywności GPx i pozostałych wyżej wymienionych enzymów glutationozależnych w kontekście polimorfizmów w genie *GPXI* i *GPX4*. Do badań wybrałam SNP rs1050450 w genie *GPXI* kodującym główny izoenzym GPx, ze względu na jego związek z funkcją enzymu [34–36] oraz SNP rs713041 w genie *GPX4*, ze względu na jego wpływ na syntezę GPx4 – izoenzymu pełniącego istotną rolę prewencyjną przed peroksydacją lipidów, która w przebiegu OZT jest szczególnie nasiloną.

Analiza aktywności GPx w zależności od **SNP rs1050450 w genie *GPXI*** wykazała, że spadek aktywności tego enzymu w lizacie erytrocytarnym pojawia się tylko w przypadku pacjentów z OZT z **genotypem CC**, co koresponduje z obniżoną aktywnością GST w erytrocytach (Tabela 5). Zmiany te w szczególności były widoczne w grupie palących papierosy pacjentów z OZT. W grupie palących pacjentów z tym genotypem wykazałam wzrost stężenia GSH w porównaniu do palących pacjentów z genotypem TC w 1. dniu hospitalizacji (Tabela 8). Może to wskazywać, że GSH nie jest bezpośrednio utleniany przez GPx w procesie neutralizacji stresu oksydacyjnego wywołanego przez ksenobiotyki dymu tytoniowego. Obniżenie aktywności GPx i GST w erytrocytach palących pacjentów z OZT w porównaniu z niepalącymi wynika z hamowania aktywności katalitycznej tych enzymów przez ksenobiotyki dymu tytoniowego, co potwierdza 5-krotny wzrost stężenia Cd (w 1. dobie hospitalizacji) oraz ujemna korelacja aktywności tych enzymów ze stężeniem kotyniny w grupie chorych na OZT z genotypem CC (Tabela 8 i Tabela S1). Zmniejszenie aktywności GPx może być wynikiem wyparcia selenu z centrum aktywnego GPx w wyniku ekspozycji na Cd [37]. Co więcej, w grupie palących pacjentów z OZT z genotypem CC zaobserwowałam stopniowy wzrost stężenia MDA w czasie hospitalizacji (Tabela 8), jako markera peroksydacji lipidów. Ponadto w grupie mężczyzn z tym genotypem wykazałam ponad 3-krotny wzrost ryzyka zachorowania na OZT w porównaniu do kobiet.

W przypadku pacjentów z **genotypem TC** dla SNP rs1050450 w genie *GPXI* wykazałam wzrost aktywności GPx w erytrocytach i osoczu palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi, co skutkowało zwiększoną aktywnością GR w 7. dniu hospitalizacji. Zwiększona aktywność GPx może być wynikiem zdolności osób z tym genotypem do neutralizacji stresu oksydacyjnego wywołanego ekspozycją na dym tytoniowy i jednocześnie może potwierdzać, że palenie w przebiegu OZT intensyfikuje

procesy prowadzące do generacji wolnych rodników u tych osób. Potwierdzeniem zaangażowania enzymów glutationozależnych w detoksykację ksenobiotyków dymu tytoniowego jest wyższa aktywność GST w erytrocytach palących pacjentów z OZT z genotypem TC w porównaniu z osobami o genotypach CC i TT (w 3. i 7. dniu hospitalizacji) (Tabela 8).

W grupie niepalących pacjentów z OZT z **genotypem TT**, pomimo braku różnic w aktywności GPx pomiędzy genotypami, wykazałam najwyższą aktywność GST w lizacie erytrocytarnym. W grupie tej zaobserwowałam także niższe stężenie GSH w porównaniu do osób z genotypem TC i CC (Tabela 8), co może wskazywać na fakt, że w tej grupie pacjentów GSH nie jest zużywany przez GPx, ale prawdopodobną przyczyną spadku stężenia GSH jest nasilona aktywność GST.

Pomimo tego, że wyniki nie wykazały różnic w aktywności GPx między badanymi genotypami dla **SNP rs713041 w genie GPX4**, zaobserwowałam zwiększoną aktywność GPx i zmniejszoną aktywność GR w erytrocytach niepalących pacjentów z OZT z **genotypem TT** w porównaniu z osobami z genotypem CC i TC (Tabela 10), co może być związane z wyczerpaniem rezerw komórkowych GSH już na początku choroby. Co więcej, wyniki pokazały, że narażenie na dym tytoniowy może zmienić zaangażowanie antyoksydantów w przebiegu OZT u osób z genotypem TT. Znalazło to odzwierciedlenie w podwyższonej aktywności GR w grupie palących pacjentów z OZT z genotypem TT w porównaniu do niepalących, czemu towarzyszyło zwiększone stężenie GSH (Tabela 10). Pomimo tych różnic, w grupie pacjentów z OZT z genotypem TT wykazałam dodatnią korelację stężenia MDA i kotyniny, co może wskazywać na fakt, że ten genotyp jest szczególnie związany ze zwiększoną wrażliwością na stres oksydacyjny indukowany przez ksenobiotyki dymu tytoniowego, co może również potwierdzać wyższe stężenie MDA we krwi zdrowych osób palących z genotypem TT w porównaniu z osobami z genotypem TC i CC. Toksyczne działanie ksenobiotyków dymu tytoniowego wykazałam również w przypadku genotypu CC i TC dla SNP rs713041 w genie *GPX4*, ale zmiany stężenia GSH i aktywności enzymów zależnych od glutationu (zmniejszona aktywność GST w erytrocytach pacjentów z OZT z genotypem TC i zwiększona aktywność GR w erytrocytach osób zdrowych z genotypem CC) nie miały odzwierciedlenia w zmianach stężenia MDA. Co więcej wykazałam, że genotyp TT dla SNP rs713041 w genie *GPX4* wiąże się ze zwiększonym (ponad 10-krotnie) ryzykiem wystąpienia OZT. Można zatem wnioskować, że genotyp TT może mieć negatywny wpływ na efektywność redukcji kwasów

tłuszczowych w błonie komórkowej, co znajduje odzwierciedlenie we wzroście stężenia MDA we krwi osób z tym genotypem.

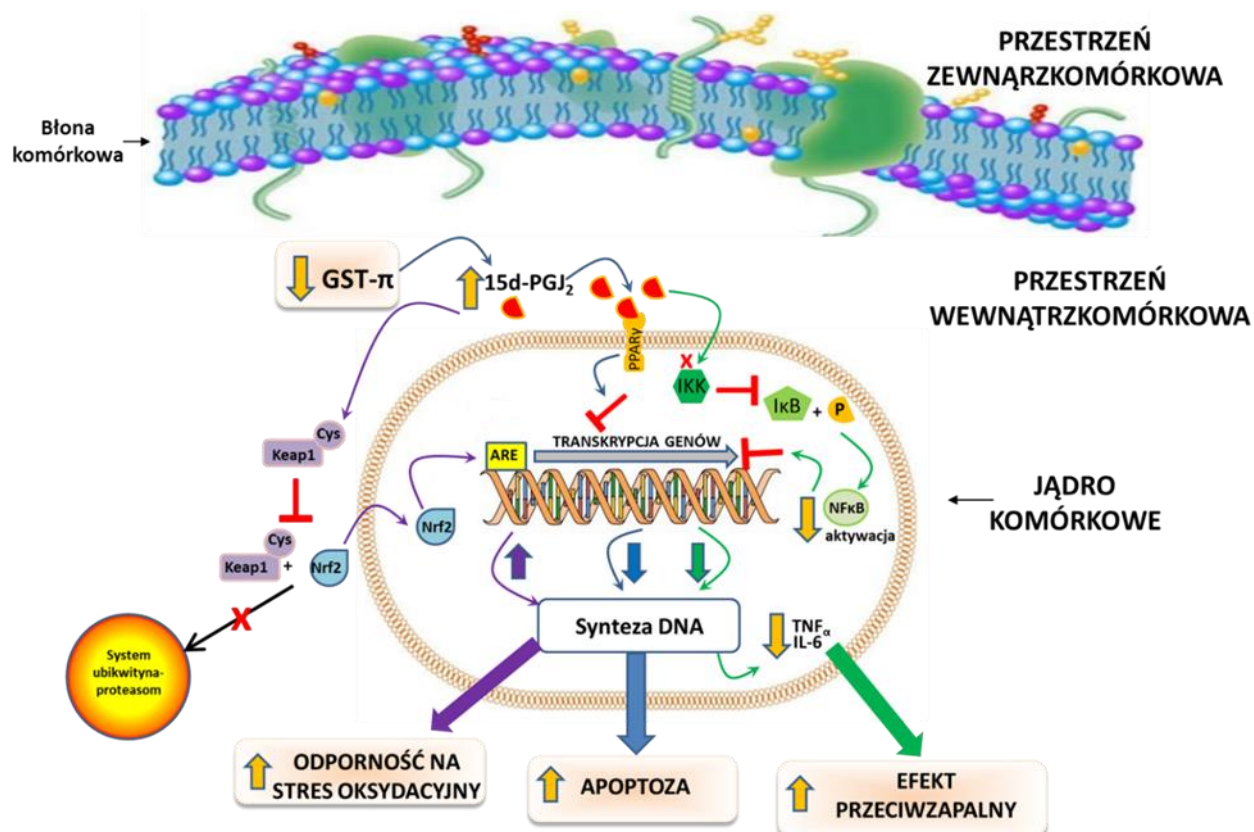
III. Działanie antyoksydacyjne GST- π i jego znaczenie w regulacji szlaku sygnalizacyjnego dla cytokin prozapalnych [P-3].

Prowadzone przeze mnie badania dotyczące równowagi pro/antyoksydacyjnej wykazały znaczne obniżenie stężenia GSH w przebiegu OZT w porównaniu do osób zdrowych [38,39]. GSH jest najważniejszym buforem tiolowym białek. Tripeptyd ten jest zaangażowany w utrzymywanie grup -SH białek w stanie zredukowanym i magazynowanie oraz transport cysteiny. Kowalencyjne przyłączenie GSH do białek ma znaczenie regulacyjne i antyoksydacyjne. W reakcji S-glutationylacji, katalizowanej przez GST, polegającej na powstawaniu mieszanych disiarczków: białko-S-S-glutation, GSH bierze udział w ochronie grup tiolowych białek przed nieodwracalnym utlenieniem do kwasów sulfonowych i sulfinowych [40]. S-glutationylacja większości białek prowadzi do zahamowania ich aktywności, dlatego ma istotne znaczenie w modulacji szlaków komórkowych angażujących kinazy i fosfatazy białkowe, czynniki transkrypcyjne, takie jak NF- κ B, AP-1 i białka z rodziny chaperonów [40]. Istotną funkcją fizjologiczną GSH jest także udział w reakcji detoksykacji ksenobiotyków w procesie tworzenia kwasów merkapturowych z udziałem GST, dla której tripeptyd ten jest substratem [19,20]. Powstawanie kwasów merkapturowych jest pierwszym etapem ważnego fizjologicznie procesu, pozwalającego na wydalanie endogennych i egzogennych związków elektrofilowych z żółcią lub moczem [41–45]. Jednak powyższy proces nie zawsze prowadzi do inaktywacji lub zmniejszenia toksyczności związków szkodliwych. Wykazano, że wzrost toksyczności krótkołańcuchowych halogenków alkilowych może być wynikiem reakcji katalizowanej przez GST. Po związaniu enzymatycznym z GSH, związki te mogą wiązać się z DNA i indukować zmiany w ekspresji genów [43]. Doniesienia te skłoniły mnie do głębszych rozważań nad rolą GST w procesie usuwania ksenobiotyków z organizmu, ale także w regulacji sygnalizacji komórkowej [46]. Celem pracy przeglądowej było podsumowanie dotychczasowej wiedzy z zakresu fizjologicznej roli GST, w szczególności roli GST- π , w regulacji mechanizmów szlaków sygnałowych i homeostazy komórkowej oraz przedstawienie najnowszych doniesień naukowych dotyczących roli tego enzymu jako potencjalnego celu terapeutycznego. Powstała w wyniku analiz literatury naukowej praca przeglądowa jest obszernym przeglądem systematycznym piśmiennictwa i stanowi punkt wyjścia do kolejnego etapu moich prac badawczych.

Analiza przeglądu systematycznego pozwoliła wyciągnąć wnioski, iż istnieją silne dowody potwierdzające związek zmian aktywności GST- π z zaburzeniem sygnalizacji komórkowej, co skutkuje apoptozą, aktywacją szlaków prozapalnych lub zmianą odpowiedzi komórki na stres oksydacyjny. W pracy tej zwrócono uwagę na komórkowe efekty związane z zahamowaniem aktywności GST- π . Przedstawiono dowody na to, że zmniejszona aktywność GST- π może przyczyniać się do wzrostu stężenia 15-detoksy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandyny J2 (15d-PGJ2), ważnego czynnika regulującego aktywność czynników transkrypcyjnych, i jego zdolności do aktywacji receptora γ aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (PPAR γ) [45]. Powstanie kompleksu 15d-PGJ2-PPAR γ powoduje zahamowanie transkrypcji genów, zmniejszenie syntezy DNA i ukierunkowanie na aktywację komórkowych szlaków apoptozy [47]. Podwyższone stężenie 15d-PGJ2 powoduje zahamowanie fosforylacji inhibitora κ B (I κ B) poprzez inaktywację kinazy I κ B (IKK) [48]. W wyniku tego procesu obserwuje się spadek aktywności czynnika jądrowego NF- κ B i ograniczenie jego wiązania z DNA, co przyczynia się do zmniejszenia produkcji cytokin i powoduje działanie przeciwzapalne. Dodatkowo, nadmierna ilość 15d-PGJ2 jest w stanie modyfikować reszty cysteiny w białku Keap1, będącego podjednostką adaptera ligazy ubikwitynowej, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się jego kompleksu z czynnikiem Nrf2 (Keap1-Nrf2), co pozwala uniknąć jego degradacji w proteasomie. Zatem, wolny Nrf2 ulega translokacji do jądra, gdzie indukuje aktywację transkrypcji genów zależnych od elementu odpowiedzi antyoksydacyjnej (ARE, ang.: *antioxidant response element*), co skutkuje nasileniem syntezy antyoksydantów [45,49,50] (Rycina 1). W jej efekcie komórka może zwiększać odporność na stres oksydacyjny, m.in. w drodze nasilenia syntezy GSH [49,50]. Z kolei koniugacja 15d-PGJ2 i GSH katalizowana przez GST znosi zdolność do modyfikacji Keap1, a co za tym idzie, powoduje spadek ekspresji genów odpowiedzi antyoksydacyjnej.

Pleiotropowy efekt GST- π na komórki przejawia się m. in. w zdolności do modulowania sygnałów komórkowych warunkujących wzrost, różnicowanie lub apoptozę komórek [51]. Nadmierna aktywność tego enzymu może skutecznie zapobiegać apoptozie komórek nowotworowych. Ponadto enzym ten może redukować powstawanie produktów utleniania DNA w warunkach stresu oksydacyjnego. Procesy te mogą wydłużyć żywotność komórek [52]. Dlatego też w drugiej części niniejszego artykułu przeglądowego skupiłam się na zrozumieniu i wyjaśnieniu podstaw stosowania GST- π jako celu terapii przeciwnowotworowej i jego zastosowania w praktyce klinicznej. W tej części pracy przeanalizowałam dowody na zwiększoną aktywność enzymu w hiperproliferujących

komórkach nowotworowych opornych na chemioterapię [53–56]. Fakt ten można wytłumaczyć nieprawidłową regulacją szlaków kinazowych w nadmiernie proliferujących komórkach nowotworowych, co może skutkować utrzymaniem homeostazy komórkowej poprzez zwiększenie ekspresji GST [57]. Zwiększona aktywność GST- π osłabia także skuteczność leków poprzez indukcję ich wyrzutu z komórek. Dlatego izoenzym GST- π i jego nadekspresja (na poziomie białka i transkryptu) w liniach nowotworowych stała się potencjalnym celem w terapii przeciwnowotworowej. W tej części pracy podkreśliłam ważną rolę inhibitorów GST- π , które aktualnie mają zastosowanie w projektowaniu leków przeciwnowotworowych i wprowadzaniu zmian w strategii leczenia, której celem jest w szczególności odwrócenie lekooporności [42–44,53,54,58,59]. Podkreśliłam także iż, w terapii przeciwnowotworowej izoforma π GST jest wykorzystywana do aktywacji proleków ukierunkowanych na komórki nowotworowe [44].



Rycina 1. Skutki molekularne obniżonej aktywności GST- π w komórce [P-3].

15d-PGJ2: 15-detoksy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandyna J2; **ARE** (ang.: *antioxidant response element*): element odpowiedzi antyoksydacyjnej; **GST π** : izoforma π S-transferazy glutationowej; **IKK**: kinaza I κ B, **IL-6**: interleukina 6; **I κ B**: inhibitor κ B; **Keap1** (ang. *Kelchlike ECH-associated protein 1*): białko związane z ECH podobne do Kelch 1; **NF- κ B**: jądrowy czynnik κ B; **Nrf2** (ang. *nuclear factor erythroid 2*): jądrowy czynnik transkrypcyjny pochodzenia erytoidalnego typu 2; **P**: fosfor nieorganiczny, **PPAR γ** (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors γ*): receptory γ aktywowane przez proliferatory peroksisomów; **TNF α** (ang. *tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworu α .

IV. Ocena związku nasilenia stanu zapalnego z aktywnością GST- π oraz wpływu polimorfizmu w genie *GSTP1* (rs1695) na aktywność tego enzymu [P-4].

Podstawową funkcją GST- π (EC 2.5.1.18) jest cytoprotekcja poprzez katalizowanie reakcji koniugacji GSH do reaktywnych elektrofilowych atomów węgla, siarki lub azotu w celu utworzenia wielu niepolarnych i hydrofobowych związków organicznych [60,61]. GST- π poprzez proces glutationationylacji bierze udział w detoksykacji komórkowych ksenobiotyków (w tym kancerogenów, chemioterapeutyków i ksenobiotyków środowiskowych) [61,62]. Doniesiono, że w wyniku działania GST- π komórki mogą zwiększać odporność na stres oksydacyjny [61]. Oprócz detoksykacji ksenobiotyków, GST- π , dzięki aktywności niekatalitycznej, uczestniczy w regulacji sygnalizacji komórkowej, metabolizmie i apoptozie [60,61,63]. Co więcej, aktywność GST- π jest zależna od stężenia wewnątrzkomórkowego GSH, a stopień interakcji GST- π z cząsteczkami biorącymi udział w szlaku komórkowym prowadzącym do syntezy cytokin prozapalnych zależy od statusu redoks komórki [61,63]. Informacje te przyczyniły się do zaprojektowania badań mających na celu ocenę zmienności w aktywności całkowitej GST (w osoczu i lizacie erytrocytów) oraz jego izoformy typowej dla erytrocytów - GST- π , w populacji pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki i osób zdrowych. Analizowano aktywność tych enzymów, biorąc pod uwagę narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego jako główny czynnik ryzyka ostrego zapalenia trzustki. Badanie miało również na celu ocenę stężenia GSH jako ważnego składnika systemu antyoksydacyjnego, niezbędnego do detoksykacji ksenobiotyków środowiskowych przez GST. Dodatkowo, wyżej wymienione parametry analizowałam biorąc pod uwagę polimorfizm w genie *GSTP1*, kodującym izoformę GST- π . Do badań wybrałam SNP rs1695 w genie *GSTP1*, polegający na tranzycji A1578G, co skutkuje substytucją izoleucyny na walinę w pozycji 105. łańcucha polipeptydowego, w części wchodzącej w skład centrum aktywnego enzymu. Zatem występowanie wyżej wymienionego polimorfizmu w genie *GSTP1* może wiązać się z upośledzeniem działania protekcyjnego GST- π wobec toksyczności związków elektrofilowych oraz organicznych i nieorganicznych wodoronadtlenków u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki. Co ciekawe, w piśmiennictwie istnieje kilka prac poświęconych polimorfizmom genu *GSTP1* w chorobach trzustki [62,64–67]. Jednak żadne badania nie dotyczyły znaczenia polimorfizmu genu *GSTP1* w ostrym zapaleniu trzustki. Z tego względu wyżej opisane badania mogą dostarczyć dodatkowych informacji o zwiększonej wrażliwości osób z poszczególnymi genotypami na wystąpienie ostrego

zapalenia trzustki. Z uwagi na fakt, że GST charakteryzuje dimorfizm płciowy [68], w interpretacji wyników badań uwzględniłam, oprócz wpływu SNP rs1695 i narażenia na ksenobiotyki dymu tytoniowego, także płeć.

Wykazałam, że aktywność całkowita GST w osoczu była zbliżona w grupie osób zdrowych i pacjentów z OZT, zarówno u kobiet jak i mężczyzn. Zaobserwowałam natomiast zmniejszoną całkowitą aktywność GST w erytrocytach mężczyzn w porównaniu z kobietami (Tabela 2). Co więcej, różnica ta została wykazana tylko w grupie osób zdrowych. Zatarcie tych różnic międzypłciowych w grupie pacjentów z OZT, może być związane ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu w erytrocytach w przebiegu choroby. Choć w obu badanych grupach, zdrowych i chorych na OZT, nie zaobserwowano różnic międzypłciowych w aktywności GST- π , wykazano zwiększoną wartość stosunku GST- π /GST u mężczyzn w porównaniu z kobietami, lecz, co ciekawe, różnica ta została odnotowana tylko w grupie pacjentów z OZT (Tabela 2). Może to potwierdzać, że aktywność GST- π jest zależna od płci, a przebieg choroby może zmienić udział enzymów detoksykujących, w tym GST- π , w neutralizacji elektrofilowych ksenobiotyków.

Przeprowadzone badania wykazały wpływ ksenobiotyków dymu tytoniowego na zmniejszenie aktywności całkowitej GST w erytrocytach pacjentów z OZT (Tabela 3). Co więcej, w grupie osób palących wykazano także wpływ OZT na aktywność tego enzymu; całkowita aktywność GST w erytrocytach była istotnie niższa w grupie palących pacjentów z OZT w porównaniu ze zdrowymi osobami palącymi papierosy, co przekładało się na podwyższoną wartość wskaźnika GST- π /GST w tej grupie pacjentów z OZT (Tabela 3). Uzyskane wyniki wskazują na większą podatność pacjentów z OZT na toksyczne działanie ksenobiotyków dymu tytoniowego w porównaniu do osób zdrowych. Potwierdziło to podwyższone stężenie Cd i kotyniny we krwi palących pacjentów z OZT w porównaniu z palącymi osobami zdrowymi (Tabela 3). Uzyskane wyniki mogą również wskazywać, że zdolność detoksykacji ksenobiotyków dymu tytoniowego jest mniejsza u pacjentów z OZT w porównaniu z osobami zdrowymi. Może to wskazywać, że stres oksydacyjny w przebiegu OZT osłabia potencjał antyoksydacyjny mierzony jako całkowita aktywność GST.

Analiza wyników w zależności od **SNP rs1695 w genie GSTP1** wykazała wpływ tego czynnika genetycznego na aktywność GST- π w erytrocytach pacjentów z OZT. W grupie pacjentów z OZT z **genotypem GG** wykazano najniższą aktywność GST- π , co było istotne statystycznie w porównaniu do pacjentów z genotypem AA oraz AG (Tabela 5). Nie stwierdzono jednak różnic w wartościach wskaźnika GST- π /GST i stężeniu GSH pomiędzy poszczególnymi genotypami we krwi pacjentów z OZT. Jednoczesna analiza

wpływu SNP rs1695 i narażenia na ksenobiotyki dymu tytoniowego przeprowadzona w grupie pacjentów z OZT potwierdziła wcześniejsze spostrzeżenia, że genotyp GG predysponuje do obniżonej aktywności GST- π , co szczególnie było zauważalne w grupie niepalącej papierosów. Zmiana ta nie była również spowodowana spadkiem stężenia GSH w tej grupie pacjentów (Tabela A1). Co ciekawe, we krwi pacjentów z OZT z genotypem GG zaobserwowano obniżone stężenie hsCRP w porównaniu do chorych z genotypem AA (Tabela 5), które utrzymywało się na najniższym poziomie także w czasie kolejnych dni hospitalizacji, zarówno u osób palących jak i niepalących papierosów (Tabela A2), co wyróżnia ten genotyp. Może to wskazywać, że GST- π u pacjentów z OZT z genotypem GG efektywniej katalizuje reakcję tworzenia kompleksów z GSH w porównaniu z innymi badanymi genotypami. Proces ten zapobiega aktywacji reakcji prooksydacyjnych indukowanych przez reaktywne ksenobiotyki, które mogłyby wywołać efekt prozapalny.

Wyniki badań wykazały zmniejszoną aktywność tych enzymów w erytrocytach palących osób zdrowych z **genotypem AG** w porównaniu do grupy osób niepalących z tym samym genotypem. Zmianom tym towarzyszył znaczny wzrost stężenia Cd w tej grupie (Tabela 6). Zatem zahamowanie aktywności GST- π osób zdrowych z genotypem AG może być rezultatem kumulacji ksenobiotyków dymu tytoniowego, zwłaszcza Cd, w erytrocytach i ich interakcja z centrum aktywnym GST- π jako izoenzymem GST typowym dla erytrocytów. Interesujący jest fakt, że wpływ ekspozycji na dym tytoniowy na aktywność GST- π nie został wykazany w grupie pacjentów z OZT z genotypem AG. Jednakże u pacjentów z tym genotypem zaobserwowano tendencję do kumulacji Cd w erytrocytach, co przejawiało się 2-krotnie wyższym stężeniem tego metalu w erytrocytach pacjentów z genotypem AG w porównaniu do pacjentów z genotypem GG i AA (Tabela A2).

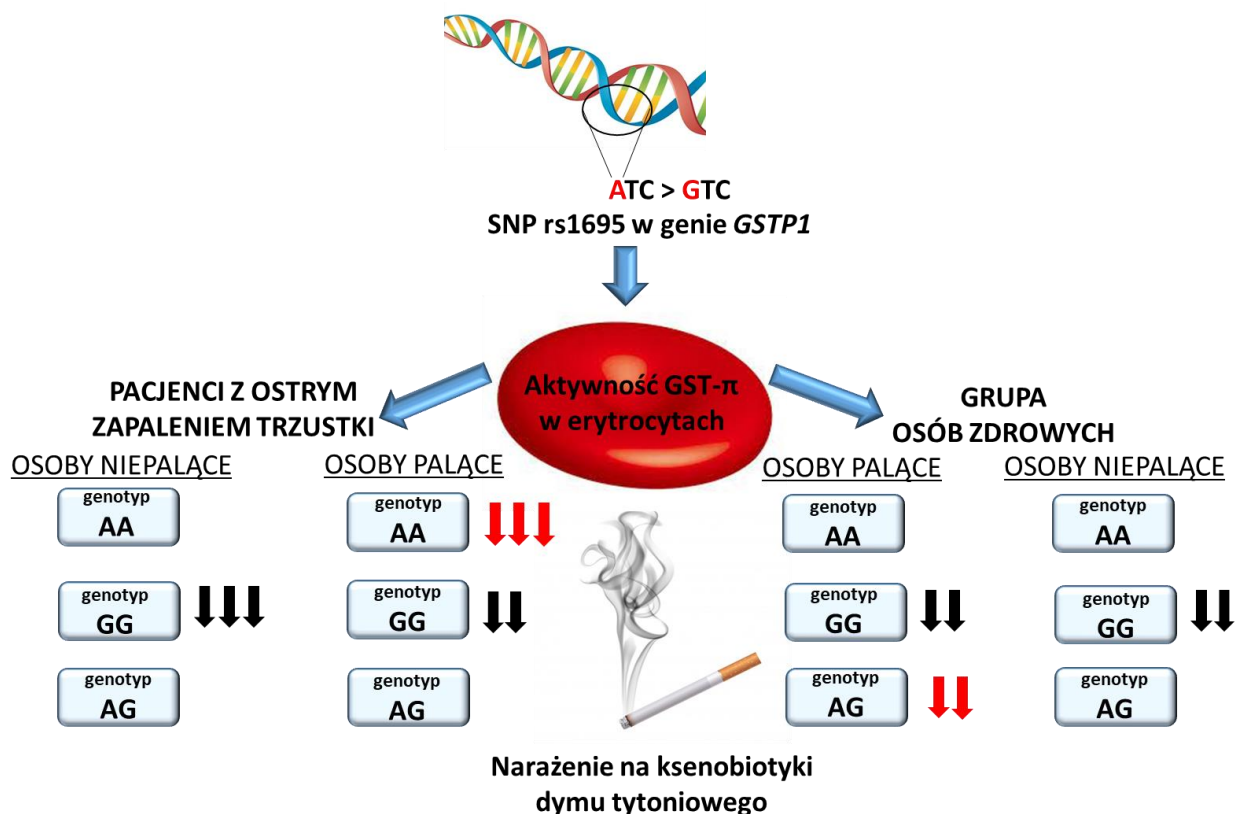
Zaobserwowano, że aktywność GST- π w grupie palących pacjentów z OZT z **genotypem AA** stopniowo zmniejszała się w trakcie hospitalizacji. Zmiana ta nie była widoczna w grupie pacjentów z OZT niepalących papierosów, co przyczyniało się do powstania różnic w aktywności tego enzymu pomiędzy palącą i niepalącą grupą pacjentów w 3. i 7. dniu hospitalizacji (Tabela A1). Wyniki te wskazują na fakt, że palenie papierosów zaburza mechanizmy kompensacji stresu oksydacyjnego w przebiegu OZT u osób z genotypem AA, co skutkuje obniżeniem aktywności GST- π w erytrocytach. Co więcej, spadek aktywności GST- π obserwowany u palących pacjentów z genotypem AA pozostawał istotny statystycznie w porównaniu z palącymi pacjentami z OZT z genotypem AG (Tabela A1). Zatem, spadek aktywności GST- π obserwowany w przebiegu OZT, spowodowany

ekspozycją na ksenobiotyki dymu tytoniowego, jest zależny również od genotypu dla SNP rs1965 w genie *GSTP1*.

Interesujący jest fakt, że wspomnianemu stopniowemu zmniejszeniu się aktywności GST- π we krwi palących pacjentów z OZT z genotypem AA nie towarzyszył spadek stężenia GSH; w 1. dobie hospitalizacji wykazano podwyższone stężenie GSH we krwi palących pacjentów z OZT z genotypem AA w porównaniu z osobami niepalącymi z tym samym genotypem (Tabela A1). Może to wskazywać, że ksenobiotyki dymu tytoniowego przyczyniły się do zahamowania aktywności GST- π i ograniczenia procesu S-glutationylacji, co zmniejszyło zużycie GSH. Potwierdzać to może brak takich zmian u niepalących pacjentów z OZT. Można zatem przypuszczać, że cząsteczka GST- π u pacjentów z OZT z genotypem AA dla SNP rs1965 w genie *GSTP1* jest bardziej podatna na inaktywację przez ksenobiotyki dymu tytoniowego w porównaniu z cząsteczkami kodowanymi przez gen *GSTP1* zawierający allel G.

We krwi niepalących pacjentów z OZT z genotypem AA odnotowano jednak najniższe stężenie MDA, co było istotne statystycznie w porównaniu z pacjentami z genotypem AG. Dodatkowo zaobserwowano stopniowy wzrost stężenia MDA podczas hospitalizacji we krwi pacjentów z OZT z genotypem AA palących papierosy (Tabela A2). Wykazałam zatem, że narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego w przebiegu ostrego zapalenia trzustki u osób z genotypem AA dla SNP rs1965 w genie *GSTP1* może przyczynić się nie tylko do stopniowego spadku aktywności GST- π , ale także może nasilić uszkodzenia błony komórkowej i sprzyjać peroksydacji lipidów. Izoenzym GST- π w tej grupie pacjentów z OZT nie zapobiegał peroksydacji lipidów, co potwierdziła ujemna korelacja między aktywnością enzymu a stężeniem MDA. Uzyskane wyniki potwierdzają także, że pacjenci z OZT z genotypem AA są bardziej narażeni na szkodliwe działanie ksenobiotyków dymu w porównaniu z osobami z genotypami GG i AG.

Podsumowanie najważniejszych osiągnięć opisanych w artykule [P-4] przedstawia Rycina 2.



Rycina 2. Wpływ polimorfizmu rs1695 w genie *GSTP1* na aktywność GST- π u osób zdrowych i pacjentów z OZT z uwzględnieniem narażenia na ksenobiotyki dymu tytoniowego [P-4].

V. Określenie wpływu polimorfizmu rs5751901 i rs2236626 w genie *GGT1* na aktywność GGT i jej związku ze stanem zapalnym [P-5].

Nasze wcześniejsze badania, przeprowadzone w populacji pacjentów z zapaleniem trzustki, wykazały istotną rolę stresu oksydacyjnego indukowanego dymem papierosowym w progresji stanu zapalnego [16]. Jednym z wielu enzymów biorących udział w detoksykacji ksenobiotyków jest γ -glutamylotransferaza (GGT) (EC 2.3.2.2) - enzym zakotwiczonej w błonie komórkowej, występujący w różnych tkankach, ale najliczniej w nerkach, wątrobie i trzustce [69]. Proces eliminacji ksenobiotyków z komórek następuje poprzez ich sprzężanie z GSH, które jest katalizowane przez S-transferazę glutationową. Następnie GGT katalizuje reakcję hydrolizy ugrupowania γ -glutamylowego z S-koniugatów glutationu. Detoksykacja ksenobiotyków za pośrednictwem GGT prowadzi do obniżenia stężenia GSH w komórce [70,71]. Jednakże, GGT jest również enzymem odgrywającym istotną rolę w utrzymywaniu homeostazy organizmu [69]. Jego główną funkcją jest

udostępnianie cysteiny do regeneracji wewnątrzkomórkowego GSH, a tym samym ochrona komórki przed stresem oksydacyjnym. GGT bierze udział w transporcie aminokwasów przez błonę komórkową, w wyniku czego powstaje cysteinyloglicyna, posiadająca silne właściwości redukujące wobec metali przejściowych i zdolność do generowania wolnych rodników [72]. Fakt, że GGT bierze udział w generowaniu wolnych rodników i może być uznana za marker stresu oksydacyjnego przyczynił się do zaprojektowania badań mających na celu ocenę wpływu narażenia na dym tytoniowy na aktywność i stężenie GGT we krwi osób zdrowych i pacjentów z OZT, związku stężenia/aktywności GGT z parametrami stanu zapalnego i ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

W badaniach tych wykazałam, że narażenie na dym tytoniowy znacząco wpływało na dynamikę zmian aktywności GGT podczas hospitalizacji. Aktywność tego enzymu normalizowała się szybciej w grupie niepalących pacjentów z OZT w porównaniu z palącymi (Rysunek 2). Podwyższona aktywność GGT we krwi palaczy odzwierciedla zwiększoną ekspozycję na ksenobiotyki, które są metabolizowane w wątrobie w drodze glutationylacji, a następnie detoksykacji z udziałem GGT. Potwierdziła to także silna dodatnia korelacja pomiędzy aktywnością GGT a stężeniem Cd i kotyniny, jako metabolitu nikotyny, co wskazuje na toksyczne działanie metali ciężkich i innych ksenobiotyków zawartych w dymie tytoniowym. Ponadto narażenie na dym tytoniowy jest ważnym czynnikiem nasilającym stres oksydacyjny w przebiegu OZT. W tym kontekście, podwyższenie aktywności GGT we krwi pacjentów z OZT w porównaniu do osób zdrowych może odzwierciedlać ekspozycję na stres oksydacyjny związany zarówno z ekspozycją na ksenobiotyki dymu tytoniowego jak i z przebiegiem choroby. Jednakże analiza aktywności GGT wykazała, że przebieg OZT jest znacznie silniejszą przyczyną wzrostu aktywności tego enzymu niż narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego.

Co ciekawe, wzrost aktywności GGT we krwi pacjentów z OZT w porównaniu do osób zdrowych nie korespondował ze wzrostem stężenia tego enzymu (Rysunek 2). Zatem, w celu wyjaśnienia przyczyn braku korelacji pomiędzy aktywnością i stężeniem GGT, oceniłam wpływ polimorfizmów genetycznych (SNP rs5751901 i rs2236626) na aktywność tego enzymu. Ocena skutków narażenia na dym tytoniowy oraz identyfikacja polimorfizmów genetycznych wpływających na aktywność GGT we krwi powinna przyczynić się do lepszego zrozumienia odpowiedzi organizmu na stres oksydacyjny oraz przyczyn różnic międzypersonalnych w przebiegu ostrego zapalenia trzustki. Uwzględnienie podziału grupy badanej w zależności od polimorfizmów w genie *GGT1* pozwoliło zaobserwować najwyższą aktywność GGT we krwi pacjentów z OZT z genotypami TT i TC

dla SNPrs5751901 oraz genotypami TC i CC dla SNP rs2236626 w 1. dniu hospitalizacji (dane pokazane w materiałach uzupełniających). Wpływ badanych SNPs na aktywność GGT wykazałam również, gdy badana populacja została podzielona na osoby palące i niepalące; we krwi osób zdrowych palących papierosy z genotypem TC dla SNP rs5751901 wykazałam wyższą aktywność GGT w porównaniu z osobami z genotypem CC. Co więcej wykazałam, że palenie przyczynia się do wzrostu aktywności GGT u pacjentów z OZT z **genotypami TC dla obu SNP (rs5751901 i rs2236626)**. We krwi osób palących z genotypem TC, wzrost aktywności GGT mógł być wynikiem nieznacznie podwyższonego stężenia GGT (Rysunek 4 i 5). Wyniki te odzwierciedlają nasilony metabolizm ksenobiotyków dymu tytoniowego poprzez wspomniany powyżej mechanizm i potwierdzają ich toksyczny wpływ na komórki. SNPs mogą dokonywać zmian w kodowaniu aminokwasów, co może mieć wpływ na aktywność promotora, ekspresję genów i stabilność mRNA lub jego lokalizację subkomórkową, wpływając na stężenie GGT [73]. Wzrost aktywności GGT skorelowany ze wzrostem jego stężenia w grupie pacjentów z OZT z genotypem TC dla SNP rs5751901 i rs2236626 może być również związany z nadmierną ekspresją mRNA dla GGT w warunkach stresu oksydacyjnego, która jest kontrolowana przez mechanizmy redoks i szlaki sygnałowe aktywowane w odpowiedzi na stres oksydacyjny [72,74,75]. Fakt ten potwierdziły korelacje między GGT a markerami stresu oksydacyjnego (Tabela 5), co wskazuje na rolę GGT jako markera stresu oksydacyjnego indukowanego przez ksenobiotyki dymu tytoniowego. Dodatkowo wykazałam, że palenie tytoniu u osób z genotypem TC dla SNP rs5751901 ponad trzykrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia OZT. Można to wiązać z prozapalnym działaniem ksenobiotyków z dymu tytoniowego poprzez szlak wolnych rodników [76,77].

W grupie palących pacjentów z OZT z **genotypem CC dla SNPrs5751901 i rs2236626** wykazałam natomiast nieproporcjonalny wzrost aktywności GGT w porównaniu ze stężeniem tego białka, co znalazło odzwierciedlenie w istotnie zwiększonym stosunku aktywności GGT do jego stężenia (Rysunek 6 i 7). Fakt ten może sugerować, że palenie w grupie pacjentów z genotypami CC dla SNPrs5751901 i rs2236626 może mieć wpływ na wbudowywanie białek w błonę komórkową. Z kolei pojawienie się tego polimorfizmu w łańcuchu ciężkim cząsteczki GGT może osłabić jej zakotwiczenie w błonie komórkowej, jednocześnie uwrażliwiając ją na uszkodzenia spowodowane stresem oksydacyjnym [78]. Zatem uzyskane przez mnie wyniki mogą wskazywać, że ekspozycja na ksenobiotyki dymu tytoniowego u pacjentów z OZT z genotypami CC dla badanych SNPs może wpływać na intensywność stresu oksydacyjnego i spowodować uwolnienie

enzymu z błony komórkowej, co zmienia jego aktywność. Dlatego nieproporcjonalny wzrost aktywności GGT w porównaniu ze stężeniem GGT może wskazywać na upośledzenie funkcji GGT jako białka błonowego.

W pracy oceniłam także wpływ SNPs w genie *GGT1* na wykorzystanie GSH jako ważnego drobnocząsteczkowego antyoksydanta obecnego we wszystkich tkankach organizmu. W grupie palących pacjentów z OZT z genotypem CC dla SNP rs5751901 oraz z genotypem TC i CC dla SNP rs2236626 wykazałam wzrost stężenia GSH w porównaniu z niepalącymi (Tabela 4). Wzrost stężenia GSH można uznać za mechanizm kompensacyjny, który odpowiada za utrzymanie funkcji trzustki w warunkach nasilonego stresu oksydacyjnego spowodowanego ekspozycją na ksenobiotyki dymu tytoniowego i upośledzonej funkcji wydzielniczej trzustki w przebiegu OZT [19,79,80]. Pomimo początkowo zwiększonego stężenia tego antyoksydanta we krwi palących pacjentów z OZT w porównaniu z osobami niepalącymi, w kolejnych dniach hospitalizacji zaobserwowano tendencję do spadku jego stężenia (Tabela 4). Dodatkowo zaobserwowano, że stopniowy spadek stężenia GSH podczas hospitalizacji palących pacjentów z OZT z genotypem CC i TC dla SNP rs5751901 był skorelowany ze wzrostem aktywności GGT w porównaniu do niepalących. Wskazuje to na fakt, że palenie powodowało kontynuację zużywania rezerw GSH przez GGT pomimo leczenia. Podkreśla to rolę GGT w utrzymaniu wewnątrzkomórkowej obrony antyoksydacyjnej poprzez pośredniczenie w zewnątrzkomórkowym transporcie GSH do komórek [81].

Analiza wyników badań doprowadziła do następujących wniosków podsumowujących przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe:

- Przebieg OZT związany jest z nasileniem procesu peroksydacji lipidów, co przejawia się zwiększonym stężeniem MDA we krwi pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi.
- PON1 pełni ważną rolę w ochronie komórki przed uszkodzeniem indukowanym peroksydacją lipidów. Spadek stężenia HDL lub modyfikacje oksydacyjne cząsteczki PON1 i apoA-I zlokalizowanych na jego powierzchni, mają decydujący wpływ na status antyoksydacyjny pacjentów z OZT, który może być dodatkowo modulowany zarówno przez czynniki środowiskowe (narażenie na dym tytoniowy), jak i czynniki genetyczne (SNPs), na co wskazują następujące zależności:

- stres oksydacyjny związany z ekspozycją na dym tytoniowy i stanem zapalnym u osób z allelem A dla SNP rs670 w genie *APOA1* przyczynia się do zmniejszenia syntezy PON1;
- genotyp CC dla SNP rs5069 w genie *APOA1* przyczynia się do obniżonego stężenia apoA-I we krwi, co jest prawdopodobną przyczyną obniżenia stężenia PON1 i jej aktywności, skutkujących nasileniem peroksydacji lipidów;
- genotyp TT dla SNP rs662 w genie *PON1* predysponuje do niższych aktywności PON1;
- GPx nie jest głównym enzymem zużywającym GSH w przebiegu OZT. Narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego przyczynia się do zmniejszenia aktywności GPx we krwi pacjentów z OZT z genotypem CC dla SNP rs1050450 w genie *GPX1*. Natomiast, ekspozycja na ksenobiotyki dymu tytoniowego u pacjentów z OZT z genotypem TT dla SNP rs713041 w genie *GPX4* może przyczyniać się do zaburzeń neutralizacji stresu oksydacyjnego, co objawia się nasiloną peroksydacją lipidów.
- Genotyp GG dla SNP rs1965 w genie *GSTP1* jest związany ze spadkiem aktywności GST- π w erytrocytach, co wywołuje efekt przeciwzapalny przejawiający się obniżeniem stężenia markera stanu zapalnego. Ekspozycja na ksenobiotyki dymu tytoniowego przyczynia się do zmniejszenia aktywności GST- π u osób zdrowych z genotypem AG dla SNP rs1965 w genie *GSTP1*. Natomiast, OZT zmienia wrażliwość na toksyczne działanie ksenobiotyków dymu tytoniowego, czego wyrazem jest obniżona aktywność GST- π u osób z genotypem AA.
- SNPs rs5751901 i rs2236626 w genie *GGT1*, w części kodującej dużą podjednostkę enzymu, powodują zmiany w aktywności GGT. Ekspozycja na ksenobiotyki dymu tytoniowego powoduje stopniowy wzrost aktywności GGT we krwi w przebiegu OZT u pacjentów z genotypami TC i CC dla SNP rs5751901 i rs2236626. Zwiększona aktywność GGT w tej grupie pacjentów z OZT przyczynia się do nadmiernego zużycia GSH podczas hospitalizacji osób palących w wyniku neutralizacji stresu oksydacyjnego.
- Warianty polimorficzne genów kodujących enzymy antyoksydacyjne mogą predysponować do zwiększonego ryzyka wystąpienia OZT; osoby z genotypem TT (SNP rs662) w genie *PON1*, GG (SNP rs670) i CC (SNP rs5069) w genie *APOA1*, z genotypem CC (SNP rs1050450) w genie *GPX1* i TT (SNP rs713041) w genie

GPX4 mają zwiększone szanse rozwoju tej choroby. Jednoczesne narażenie na ksenobiotyki dymu tytoniowego i występowanie genotypu TC (SNP rs5751901) w genie *GGT1* również związane jest z nasilonym ryzykiem wystąpienia OZT.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły na poznanie zależności pomiędzy uwarunkowaniami genetycznymi (polimorfizmami pojedynczego nukleotydu) a stopniem zaburzeń równowagi pro/antyoksydacyjnej u pacjentów z OZT, będącej istotnym czynnikiem leżącym u podstaw patomechanizmu tego schorzenia. Uzyskane wyniki pozwalają na wstępne antycypowanie o przebiegu OZT w zależności od ekspozycji na ksenobiotyki dymu tytoniowego u osób z wiadomym genotypem dla wyżej wymienionych polimorfizmów genetycznych. Wykrywanie poszczególnych wariantów genetycznych dla badanych SNPs, umożliwi szybką identyfikację pacjentów szczególnie predysponowanych do rozwoju tej choroby i może być traktowane jako nowe narzędzie służące do predykcji przebiegu OZT. Wyniki przeprowadzonych badań mogą przyczynić się do opracowania modelu strategii postępowania terapeutycznego opartego na indywidualnym doborze leczenia w zależności od wariantu genetycznego dla analizowanych polimorfizmów w genach kodujących enzymy antyoksydacyjne.

Literatura wykorzystana w opisie osiągnięcia:

1. Chen, Y.; Xie, C.L.; Hu, R.; Shen, C.Y.; Zeng, M.; Wu, C.Q.; Chen, T.W.; Chen, C.; Tang, M.Y.; Xue, H.D.; et al. Genetic Polymorphisms: A Novel Perspective on Acute Pancreatitis. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2017**, *2017*, 1–10, doi:10.1155/2017/5135172.
2. Del Vecchio Blanco, G.; Gesuale, C.; Varanese, M.; Monteleone, G.; Paoluzi, O.A. Idiopathic Acute Pancreatitis: A Review on Etiology and Diagnostic Work-Up. *Clin. J. Gastroenterol.* **2019**, *12*, 511–524, doi:10.1007/s12328-019-00987-7.
3. Jamer, T. Etiology of Acute Pancreatitis - Underestimated Problem in Pediatrics. *Dev. Period Med.* **2015**, *3*, 341–346.
4. Sánchez-Ramírez, C.A.; Larrosa-Haro, A.; Flores-Martínez, S.; Sánchez-Corona, J.; Villa-Gómez, A.; Macías-Rosales, R. Acute and Recurrent Pancreatitis in Children: Etiological Factors. *Acta Paediatr.* **2007**, *96*, 534–537, doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00225.x.
5. Nydegger, A.; Heine, R.G.; Ranuh, R.; Gegati-Levy, R.; Cramer, J.; Oliver, M.R. Changing Incidence of Acute Pancreatitis: 10-Year Experience at the Royal Children's

- Hospital, Melbourne. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2007**, *22*, 1313–1316, doi:10.1111/j.1440-1746.2007.04936.x.
6. Lautz, T.B.; Chin, A.C.; Radhakrishnan, J. Acute Pancreatitis in Children: Spectrum of Disease and Predictors of Severity. *J. Pediatr. Surg.* **2011**, *46*, 1144–1149, doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.03.044.
 7. DeBanto, J.R.; Goday, P.S.; Pedroso, M.R.A.; Iftikhar, R.; Fazel, A.; Nayyar, S.; Conwell, D.L.; Demeo, M.T.; Burton, F.R.; Whitcomb, D.C.; et al. Acute Pancreatitis in Children. *Am. J. Gastroenterol.* **2002**, *97*, 1726–1731, doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05833.x.
 8. Kylänpää, L.; Rakonczay, Z.; O'Reilly, D.A. The Clinical Course of Acute Pancreatitis and the Inflammatory Mediators That Drive It. *Int. J. Inflam.* **2012**, *2012*, 1–10, doi:10.1155/2012/360685.
 9. Robles, L. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Pancreatitis: Effect of Antioxidant Therapy. *Pancreat. Disord. Ther.* **2013**, *03*, doi:10.4172/2165-7092.1000112.
 10. Barreto, S.G. How Does Cigarette Smoking Cause Acute Pancreatitis? *Pancreatology* **2016**, *16*, 157–163, doi:10.1016/j.pan.2015.09.002.
 11. Sanfey, H.; Bulkley, G.B.; Cameron, J.L. The Role of Oxygen-Derived Free Radicals in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Ann. Surg.* **1984**, *200*, 405–413, doi: 10.1097/00000658-198410000-00003.
 12. Milnerowicz, H.; Ściskalska, M.; Dul, M. Molecular Mechanisms of the Impact of Smoke-Oxidants. *Exp. Toxicol. Pathol.* **2015**, *67*, 377–382, doi:10.1016/j.etp.2015.04.004.
 13. Rau, B. Pathophysiologic Role of Oxygen Free Radicals Iin Acute Pancreatitis. *Ann. Surg.* **2000**, *231*, 352–360, doi: 10.1097/00000658-200003000-00008.
 14. Korbecki, J.; Baranowska-Bosiacka, I.; Gutowska, I.; Chlubek, D. The Effect of Reactive Oxygen Species on the Synthesis of Prostanoids from Arachidonic Acid. *J. Physiol. Pharmacol.* **2013**, *64*, 409–421.
 15. Yu, J.H. Oxidative Stress and Inflammatory Signaling in Cerulein Pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 17324, doi:10.3748/wjg.v20.i46.17324.
 16. Ściskalska, M.; Marek, G.; Grzebieniak, Z.; Milnerowicz, H. Resistin as a Prooxidant Factor and Predictor of Endothelium Damage in Patients with Mild Acute Pancreatitis Exposed to Tobacco Smoke Xenobiotics. *Mediators Inflamm.* **2017**, *2017*, 1–10, doi:10.1155/2017/3039765.

17. Marek, G.; Ściskalska, M.; Grzebieniak, Z.; Milnerowicz, H. Decreases in Paraoxonase-1 Activities Promote a Pro-Inflammatory Effect of Lipids Peroxidation Products in Non-Smoking and Smoking Patients with Acute Pancreatitis. *Int. J. Med. Sci.* **2018**, *15*, 1619–1630, doi:10.7150/ijms.27647.
18. Bilska, A.; Kryczyk, A.; Włodek, L. Różne Oblicza Biologicznej Roli Glutationu. *Postępy Hig. Med. Dosw.* **2007**, *61*, 438–453.
19. Wu, G.; Fang, Y.-Z.; Yang, S.; Lupton, J.R.; Turner, N.D. Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. *J. Nutr.* **2004**, *134*, 489–492, doi: 10.1093/jn/134.3.489.
20. Kerkisick, C.; Willoughby, D. The Antioxidant Role of Glutathione and N-Acetyl-Cysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* **2005**, *2*, 38, doi:10.1186/1550-2783-2-2-38.
21. Whitcomb, D.C. Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders. *Gastroenterology* **2013**, *144*, 1292–1302, doi:10.1053/j.gastro.2013.01.069.
22. Zhang, Y.; Guo, F.; Li, S.; Wang, F.; Meng, Z.; Zhao, J.; Liu, Z.; Wang, B.; Fan, P.; Wang, C.; et al. Decreased High Density Lipoprotein Cholesterol Is an Independent Predictor for Persistent Organ Failure, Pancreatic Necrosis and Mortality in Acute Pancreatitis. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 8064, doi:10.1038/s41598-017-06618-w.
23. Zakrzewska-Pniewska, B.; Nojszewska, M.; Róg, T.; Pniewski, J.; Dorobek, M.; Styczyńska, M.; Szczudlik, A. Polymorphisms of Paraoxonase 1 and 2 Genes and the Risk of Multiple Sclerosis in the Polish Population. *Neurol. Neurochir. Pol.* **2013**, *47*, 49–52, doi:10.5114/ninp.2013.32935.
24. Salih, R.K.M.; Hasan, N.A.; Hashim, R.B. The Impact of Rs662 Genotyping on The Serum Activity of The Paraoxonase-1 Enzyme In Iraqi Patients With Cardiovascular Diseases. *Int. J. of Adv. Res.* **2017**, *5*, 825–835, doi:10.21474/IJAR01/4786.
25. Wysocka, A.; Cybulski, M.; P.Wysokiński, A.; Berbeć, H.; Stażka, J.; Zapolski, T. Paraoxonase 1 Activity, Polymorphism and Atherosclerosis Risk Factors in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. *JCM* **2019**, *8*, 441, doi:10.3390/jcm8040441.
26. Alharbi, K.K.; Alnbaheen, M.S.; Alharbi, F.K.; Hasanato, R.M.; Khan, I.A. Q192R Polymorphism in the *PONI* Gene and Familial Hypercholesterolemia in a Saudi Population. *Ann. Saudi Med.* **2017**, *37*, 425–432, doi:10.5144/0256-4947.2017.425.
27. Säemann, M.D.; Poglitsch, M.; Kopecky, C.; Haidinger, M.; Hörl, W.H.; Weichhart, T. The Versatility of HDL: A Crucial Anti-Inflammatory Regulator. *Eur. J. Clin. Invest.* **2010**, *40*, 1131–1143, doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02361.x.

28. Márquez, A.B.; Nazir, S.; van der Vorst, E.P.C. High-Density Lipoprotein Modifications: A Pathological Consequence or Cause of Disease Progression? *Biomedicines* **2020**, *8*, 549, doi:10.3390/biomedicines8120549.
29. Menini, T.; Gugliucci, A. Paraoxonase 1 in Neurological Disorders. *Redox Rep.* **2014**, *19*, 49–58, doi:10.1179/1351000213Y.0000000071.
30. Teimouri, M.; Nayeri, H. Association of Serum Paraoxonase Activity with Lipid Profile, APO-A and APO-B in Subjects with Different Levels of HDL. *Art. Res.* **2018**, *24*, 32, doi:10.1016/j.artres.2018.10.227.
31. Hosseini-Esfahani, F.; Mirmiran, P.; Daneshpour, M.S.; Mottaghi, A.; Azizi, F. The Effect of Interactions of Single Nucleotide Polymorphisms of APOA1/APOC3 with Food Group Intakes on the Risk of Metabolic Syndrome. *Avicenna J. Med. Biotechnol.* **2017**, *9*, 94–103.
32. Feng, D.W.; Ma, R.L.; Guo, H.; He, J.; Yan, Y.Z.; Muratbek, M.; Niu, Q.; Li, S.G.; Rui, D.S.; Sun, F.; et al. Association of APOA1 Gene Polymorphisms (Rs670, Rs5069, and Rs2070665) with Dyslipidemia in the Kazakhs of Xinjiang. *Genet. Mol. Res.* **2016**, *15*, doi:10.4238/gmr.15028094.
33. Corsetti, J.P.; Sparks, C.E.; James, R.W.; Bakker, S.J.L.; Dullaart, R.P.F. Low Serum Paraoxonase-1 Activity Associates with Incident Cardiovascular Disease Risk in Subjects with Concurrently High Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and C-Reactive Protein. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1357, doi:10.3390/jcm8091357.
34. Méplan, C.; Crosley, L.K.; Nicol, F.; Horgan, G.W.; Mathers, J.C.; Arthur, J.R.; Hesketh, J.E. Functional Effects of a Common Single-Nucleotide Polymorphism (GPX4c718t) in the Glutathione Peroxidase 4 Gene: Interaction with Sex. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 1019–1027, doi:10.1093/ajcn/87.4.1019.
35. Jablonska, E.; Gromadzinska, J.; Reszka, E.; Wasowicz, W.; Sobala, W.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Boffetta, P. Association between GPx1 Pro198Leu Polymorphism, GPx1 Activity and Plasma Selenium Concentration in Humans. *Eur. J. Nutr.* **2009**, *48*, 383–386, doi:10.1007/s00394-009-0023-0.
36. Bermano, G.; Pagmantidis, V.; Holloway, N.; Kadri, S.; Mowat, N. a. G.; Shiel, R.S.; Arthur, J.R.; Mathers, J.C.; Daly, A.K.; Broom, J.; et al. Evidence That a Polymorphism within the 3'UTR of Glutathione Peroxidase 4 Is Functional and Is Associated with Susceptibility to Colorectal Cancer. *Genes Nutr.* **2007**, *2*, 225–232, doi:10.1007/s12263-007-0052-3.

37. Dzobo, K.; Naik, Y.S. Effect of Selenium on Cadmium-Induced Oxidative Stress and Esterase Activity in Rat Organs. *SAJS* **2013**, *109*, 1–8, doi:10.1590/sajs.2013/965.
38. Ściskalska, M.; Milnerowicz, H. Association of Genetic Variants in the GPX1 and GPX4 Genes with the Activities of Glutathione-Dependent Enzymes, Their Interaction with Smoking and the Risk of Acute Pancreatitis. *Biomed. Pharmacother.* **2022**, *146*, 112591, doi:10.1016/j.biopha.2021.112591.
39. Ściskalska, M.; Ołdakowska, M.; Marek, G.; Milnerowicz, H. Increased Risk of Acute Pancreatitis Occurrence in Smokers with Rs5751901 Polymorphisms in GGT1 Gene. *Int. J. Med. Sci.* **2020**, *17*, 242–254, doi:10.7150/ijms.38657.
40. Ballatori, N.; Krance, S.M.; Notenboom, S.; Shi, S.; Tieu, K.; Hammond, C.L. Glutathione Dysregulation and the Etiology and Progression of Human Diseases. *Biol. Chem.* **2009**, *390*, doi:10.1515/BC.2009.033.
41. Bocedi, A.; Fabrini, R.; Lai, O.; Alfieri, L.; Roncoroni, C.; Noce, A.; Pedersen, J.; Ricci, G. Erythrocyte Glutathione Transferase: A General Probe for Chemical Contaminations in Mammals. *Cell Death Discovery* **2016**, *2*, 16029, doi:10.1038/cddiscovery.2016.29.
42. Allocati, N.; Masulli, M.; Di Ilio, C.; Federici, L. Glutathione Transferases: Substrates, Inhibitors and pro-Drugs in Cancer and Neurodegenerative Diseases. *Oncogenesis* **2018**, *7*, 8, doi:10.1038/s41389-017-0025-3.
43. Pljesa-Ercegovac, M.; Savic-Radojevic, A.; Matic, M.; Coric, V.; Djukic, T.; Radic, T.; Simic, T. Glutathione Transferases: Potential Targets to Overcome Chemoresistance in Solid Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 3785, doi:10.3390/ijms19123785.
44. Ramsay, E.E.; Dilda, P.J. Glutathione S-Conjugates as Prodrugs to Target Drug-Resistant Tumors. *Front. Pharmacol.* **2014**, *5*, doi:10.3389/fphar.2014.00181.
45. Sánchez-Gómez, F.J.; Díez-Dacal, B.; García-Martín, E.; Agúndez, J.A.G.; Pajares, M.A.; Pérez-Sala, D. Detoxifying Enzymes at the Cross-Roads of Inflammation, Oxidative Stress, and Drug Hypersensitivity: Role of Glutathione Transferase P1-1 and Aldose Reductase. *Front. Pharmacol.* **2016**, *7*, doi:10.3389/fphar.2016.00237.
46. Greer, J.B.; Thrower, E.; Yadav, D. Epidemiologic and Mechanistic Associations Between Smoking and Pancreatitis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* **2015**, *13*, 332–346, doi:10.1007/s11938-015-0056-9.
47. Li, Y.; Wen, X.; Spataro, B.C.; Hu, K.; Dai, C.; Liu, Y. Hepatocyte Growth Factor Is a Downstream Effector That Mediates the Antifibrotic Action of Peroxisome

- Proliferator-Activated Receptor- γ Agonists. *JASN* **2006**, *17*, 54–65, doi:10.1681/ASN.2005030257.
48. Pajaud, J.; Kumar, S.; Rauch, C.; Morel, F.; Aninat, C. Regulation of Signal Transduction by Glutathione Transferases. *Int. J. Hepatol.* **2012**, *2012*, 1–11, doi:10.1155/2012/137676.
49. Higgins, L.G.; Hayes, J.D. Mechanisms of Induction of Cytosolic and Microsomal Glutathione Transferase (GST) Genes by Xenobiotics and pro-Inflammatory Agents. *Drug Metab. Rev.* **2011**, *43*, 92–137, doi:10.3109/03602532.2011.567391.
50. Vomund, S.; Schäfer, A.; Parnham, M.J.; Brüne, B.; von Knethen, A. Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 2772, doi:10.3390/ijms18122772.
51. Thévenin, A.F.; Zony, C.L.; Bahnson, B.J.; Colman, R.F. GST Pi Modulates JNK Activity through a Direct Interaction with JNK Substrate, ATF2. *Protein Sci.* **2011**, *20*, 834–848, doi:10.1002/pro.609.
52. Kamada, K.; Goto, S.; Okunaga, T.; Ihara, Y.; Tsuji, K.; Kawai, Y.; Uchida, K.; Osawa, T.; Matsuo, T.; Nagata, I.; et al. Nuclear Glutathione S-Transferase Pi Prevents Apoptosis by Reducing the Oxidative Stress-Induced Formation of Exocyclic DNA Products. *Free Radic. Biol. Med.* **2004**, *37*, 1875–1884, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.09.002.
53. Parker, L.J.; Bocedi, A.; Ascher, D.B.; Aitken, J.B.; Harris, H.H.; Lo Bello, M.; Ricci, G.; Morton, C.J.; Parker, M.W. Glutathione Transferase P1-1 as an Arsenic Drug-Sequestering Enzyme. *Protein Sci.* **2017**, *26*, 317–326, doi:10.1002/pro.3084.
54. Chen, C.; Wu, C.; Lu, X.; Yan, Z.; Gao, J.; Zhao, H.; Li, S. Coniferyl Ferulate, a Strong Inhibitor of Glutathione S-Transferase Isolated from Radix Angelicae Sinensis, Reverses Multidrug Resistance and Downregulates P-Glycoprotein. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2013**, *2013*, 639083, doi:10.1155/2013/639083.
55. Qin, F.; Qin, X.; Zhang, X.; Jia, H. [Expression and significance of P-glycoprotein, glutathione S-transferase-pi and Topoisomerase II in gastric carcinomas]. *Ai Zheng* **2002**, *21*, 167–170.
56. Su, I.J.; Cheng, A.L.; Tsai, T.F.; Lay, J.D. Retinoic Acid-Induced Apoptosis and Regression of a Refractory Epstein-Barr Virus-Containing T Cell Lymphoma Expressing Multidrug-Resistance Phenotypes. *Br. J. Haematol.* **1993**, *85*, 826–828, doi:10.1111/j.1365-2141.1993.tb03235.x.

57. Tew, K.D.; Manevich, Y.; Grek, C.; Xiong, Y.; Uys, J.; Townsend, D.M. The Role of Glutathione S-Transferase P in Signaling Pathways and S-Glutathionylation in Cancer. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *51*, 299–313, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013.
58. Ebeed, S.A.; Sadek, N.A.; Zaher, E.R.; Mahmoud, M.M.; Nabil, G.; Elbenhawy, S.A. Role of MRP-1 and GST-Pi in MDR and Their Inhibition by Indomethacin in AML. *Alexandria J. Med.* **2017**, *53*, 251–259, doi:10.1016/j.ajme.2016.04.002.
59. Sánchez-Gómez, F.J.; Díez-Dacal, B.; Pajares, M.A.; Llorca, O.; Pérez-Sala, D. Cyclopentenone Prostaglandins with Dienone Structure Promote Cross-Linking of the Chemoresistance-Inducing Enzyme Glutathione Transferase P1-1. *Mol. Pharmacol.* **2010**, *78*, 723–733, doi:10.1124/mol.110.065391.
60. Singh, R.R.; Mohammad, J.; Orr, M.; Reindl, K.M. Glutathione S-Transferase Pi-1 Knockdown Reduces Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Growth by Activating Oxidative Stress Response Pathways. *Cancers (Basel)* **2020**, *12*, 1501, doi:10.3390/cancers12061501.
61. Ściskalska, M.; Milnerowicz, H. The Role of GST π Isoform in the Cells Signalling and Anticancer Therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2020**, *24*, 8537–8550, doi:10.26355/eurev_202008_22650.
62. Jiao, L.; Bondy, M.L.; Hassan, M.M.; Chang, D.Z.; Abbruzzese, J.L.; Evans, D.B.; Smolensky, M.H.; Li, D. Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms and Risk and Survival of Pancreatic Cancer. *Cancer* **2007**, *109*, 840–848, doi:10.1002/cncr.22468.
63. Simeunovic, D.; Odanovic, N.; Pljesa-Ercegovac, M.; Radic, T.; Radovanovic, S.; Coric, V.; Milinkovic, I.; Matic, M.; Djukic, T.; Ristic, A.; et al. Glutathione Transferase P1 Polymorphism Might Be a Risk Determinant in Heart Failure. *Dis. Markers* **2019**, *2019*, 1–11, doi:10.1155/2019/6984845.
64. Nikolić, A.; Stanković, M.; Nišević, I.; Lukić, S.; Anđelić-Jelić, M.; Popović, D.; Radojković, D. GSTP1 Ile105Val Polymorphism in Serbian Patients with Pancreatic Diseases. *J. Med. Biochem.* **2011**, *30*, 121–125, doi:10.2478/v10011-011-0001-y.
65. Yamada, I.; Matsuyama, M.; Ozaka, M.; Inoue, D.; Muramatsu, Y.; Ishii, H.; Junko, U.; Ueno, M.; Egawa, N.; Nakao, H.; et al. Lack of Associations between Genetic Polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and Pancreatic Cancer Risk: A Multi-Institutional Case-Control Study in Japan. *APJCP* **2014**, *15*, 391–395, doi:10.7314/APJCP.2014.15.1.391.

66. Vrana, D.; Pikhart, H.; Mohelnikova-Duchonova, B.; Holcatova, I.; Strnad, R.; Slamova, A.; Schejbalova, M.; Ryska, M.; Susova, S.; Soucek, P. The Association between Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms and Pancreatic Cancer in a Central European Slavonic Population. *MRGTEM* **2009**, *680*, 78–81, doi:10.1016/j.mrgentox.2009.09.005.
67. Ding, F.; Li, J.-P.; Zhang, Y.; Qi, G.-H.; Song, Z.-C.; Yu, Y.-H. Comprehensive Analysis of the Association Between the Rs1138272 Polymorphism of the GSTP1 Gene and Cancer Susceptibility. *Front. Physiol.* **2019**, *9*, 1897, doi:10.3389/fphys.2018.01897.
68. Wang, L.; Ahn, Y.J.; Asmis, R. Sexual Dimorphism in Glutathione Metabolism and Glutathione-Dependent Responses. *Redox Biol.* **2020**, *31*, 101410, doi:10.1016/j.redox.2019.101410.
69. Heisterkamp, N.; Groffen, J.; Warburton, D.; Sneddon, T.P. The Human Gamma-Glutamyltransferase Gene Family. *Hum. Genet.* **2008**, *123*, 321–332, doi:10.1007/s00439-008-0487-7.
70. Yadav, D.; Lowenfels, A.B. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* **2013**, *144*, 1252–1261, doi:10.1053/j.gastro.2013.01.068.
71. Koenig, G.; Seneff, S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis. Markers* **2015**, *2015*, 1–18, doi:10.1155/2015/818570.
72. Lee, D.-H.; Blomhoff, R.; Jacobs, D.R. Is Serum Gamma Glutamyltransferase a Marker of Oxidative Stress? *Free Radic. Res.* **2004**, *38*, 535–539, doi:10.1080/10715760410001694026.
73. Shastry, B.S. SNPs: Impact on Gene Function and Phenotype. *Methods Mol. Biol.* **2009**, *578*, 3–22, doi:10.1007/978-1-60327-411-1_1.
74. Ndrepepa, G.; Colleran, R.; Kastrati, A. Gamma-Glutamyl Transferase and the Risk of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Clin. Chim. Acta* **2018**, *476*, 130–138, doi:10.1016/j.cca.2017.11.026.
75. Zhang, H.; Forman, H.J. Redox Regulation of γ -Glutamyl Transpeptidase. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2009**, *41*, 509–515, doi:10.1165/rcmb.2009-0169TR.
76. Milnerowicz, H.; Ściskalska, M.; Dul, M. Molecular Mechanisms of the Impact of Smoke-Oxidants. *Exp. Toxicol. Pathol.* **2015**, *67*, 377–382, doi:10.1016/j.etp.2015.04.004.

77. Milnerowicz, H.; Ściskalska, M.; Dul, M. Pro-Inflammatory Effects of Metals in Persons and Animals Exposed to Tobacco Smoke. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2015**, *29*, 1–10, doi:10.1016/j.jtemb.2014.04.008.
78. Koregol, A.C.; Kalburgi, N.B.; Wagh, A.U.K.; Warad, S. Gamma Glutamyl Transpeptidase, Smokeless Tobacco, Chronic Periodontitis: Exploring the Link. *J. Clin. Diagn. Res.* **2017**, *11*, ZC17–ZC20, doi:10.7860/JCDR/2017/23598.9476.
79. Vleeming, W.; Rambali, B.; Opperhuizen, A. The Role of Nitric Oxide in Cigarette Smoking and Nicotine Addiction. *Nicotine Tob. Res.* **2002**, *4*, 341–348, doi:10.1080/14622200210142724.
80. Lu, S.C. Regulation of Glutathione Synthesis. *Mol. Aspects Med.* **2009**, *30*, 42–59, doi:10.1016/j.mam.2008.05.005.
81. Karp, D.R.; Shimooku, K.; Lipsky, P.E. Expression of γ -Glutamyl Transpeptidase Protects Ramos B Cells from Oxidation-Induced Cell Death. *JBC* **2001**, *276*, 3798–3804, doi:10.1074/jbc.M008484200.

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

a) Działalność naukowo badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych

Swoją działalność naukową rozpoczęłam na III. roku studiów, gdy wstąpiłam do Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych. W ramach działalności w Kole Naukowym zajmowałam się tematyką stresu oksydacyjnego i oznaczaniem zaawansowanych produktów utleniania białek (AOPP, ang.: *advanced oxidation protein products*) u osób zawodowo narażonych na metale ciężkie. Badania te kontynuowałam w ramach pracy magisterskiej, wykonywanej w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych. Wykazałam, że intensywność procesu oksydacji białek zależy od czynnika, który go wywołuje – w przypadku hutników, narażenie na metale ciężkie jest silniejszym czynnikiem oksydacyjnym niż narażenie na dym tytoniowy. Co więcej, narażenie na metale ciężkie powoduje akumulację Cu i Pb we krwi pracowników huty, a głównym źródłem Cd jest dym tytoniowy. Wyniki mojej pracy zaprezentowałam na konferencji krajowej i międzynarodowej (**K1, K2**). Wyniki badań prowadzonych w ramach pracy magisterskiej, poszerzonych o oznaczenie innych metali ciężkich i markerów stresu oksydacyjnego opublikowano w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (**O1, O3**). Wyniki tych badań po raz pierwszy zwróciły moją uwagę na znaczenie stresu oksydacyjnego i ekspozycji na metale ciężkie w procesach patologicznych. Stąd też, w trakcie dziennych studiów doktoranckich, które odbywałam w latach 2012-2016 w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu zajmowałam się szkodliwością narażenia na ksenobiotyki dymu tytoniowego, które są bezpośrednim źródłem wolnych rodników lub zawierają substancje o potencjale utleniającym. Głębsza analiza literatury w tym temacie zaowocowała powstaniem publikacji przeglądowych (**O13, O14, OB4**). Moje dalsze badania skupione były na poszukiwaniu markera szkodliwego oddziaływania dymu tytoniowego na organizm. Ksenobiotyki zawarte w dymie tytoniowym mogą uszkadzać nabłonek płuc powodując upośledzenie jego funkcji i destrukcję komórek Clara. Zaobserwowaliśmy zmiany stężeń CC16 w zależności od intensywności palenia, które mogą wskazywać na większą wrażliwość organizmu kobiet niż mężczyzn na ekspozycję na dym tytoniowy. Co więcej, wykazaliśmy, że aktywność PON1, posiadającej właściwości

antyoksydacyjne i przeciwzapalne, koreluje ze stężeniem białka CC16 i jest istotnie obniżona we krwi osób palących papierosy. Wyniki tych badań zostały zaprezentowane na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym (**K11, K12, K14**), a część z nich opublikowana (**OB2**).

Z uwagi na fakt, że trzustka jako narząd o niskiej zawartości antyoksydantów jest szczególnie wrażliwa na stres oksydacyjny, powodujący zaburzenie równowagi pro/antyoksydacyjnej i indukcję stanu zapalnego, głównym nurtem moich badań była ocena zmian funkcjonowania trzustki w przebiegu schorzeń tego narządu u osób palących papierosy. Badania te wykonywane były we współpracy (**W1**) z prof. dr hab. S. Milnerowiczem z Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W badaniach tych wykazaliśmy, że palenie papierosów może być ważnym czynnikiem zmian stężenia kwasu moczowego u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki. Zaobserwowaliśmy również, że przewlekłe zapalenie trzustki przyczynia się do wzrostu aktywności N-acetyloglukozaminy (NAG) i β -glukuronidazy (β -GD) we krwi zarówno niepalących jak i palących pacjentów, lecz palenie papierosów jest ważnym czynnikiem nasilającym aktywność tych enzymów. Co więcej, zaobserwowaliśmy, że OZT jest ważnym czynnikiem powodującym spadek stężenia albumin i wzrost stężenia AOPP, a palenie papierosów może dodatkowo nasilać ten proces. Ważnym osiągnięciem było wykazanie, że GSH i MT pełnią istotną rolę w obronie przed stresem oksydacyjnym i zaburzeniami równowagi pro/antyoksydacyjnej w przebiegu OZT. Efekty tych badań, których jestem współautorem, zostały zaprezentowane na konferencjach naukowych w Karpaczu (Polska), Bydgoszczy (Polska), Berlinie (Niemcy) i Petersburgu (Rosja) (**K3, K4, K7, K9**) oraz opublikowane (**O2, OB1**).

Wstępna analiza statusu antyoksydacyjnego w przebiegu OZT i wykazanie istotnej roli GSH w neutralizacji stresu oksydacyjnego w przebiegu tej choroby (**O2**) skłoniły mnie do głębszych rozważań nad oceną wpływu ksenobiotyków dymu tytoniowego na status antyoksydacyjny u pacjentów z OZT. Brak doniesień literaturowych w tamtym okresie na temat wpływu ksenobiotyków dymu tytoniowego na dynamikę zmian parametrów równowagi pro/antyoksydacyjnej w czasie hospitalizacji pacjentów z OZT przyczynił się do podjęcia badań dotyczących tematyki właśnie tej choroby. W 2014 roku została podjęta współpraca (**W2**) z prof. dr hab. Z. Grzebieniakiem z II. Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu (wówczas zainicjowana przez prof. H. Milnerowicz), a obecnie kontynuowana (przeze mnie)

z dr G. Markiem z tamtejszej Kliniki. W ramach tych badań wykazałam, że stres oksydacyjny generowany w przebiegu OZT i indukowany paleniem papierosów może nasilić istniejący już stan zapalny. Dowiodłam, że rezystyna może być predyktorem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, co prowadzi do uwolnienia endoteliny-1 (ET-1) jako markera dysfunkcji tej tkanki, a zwiększone stężenie rezystyny może nasilać produkcję białek ostrej fazy w przebiegu OZT. Ważnym osiągnięciem było wykazanie, że nasilony proces peroksydacji lipidów obserwowany w przebiegu OZT może być związany z obniżeniem aktywności PON1 we krwi. Wykazałam, że spadek aktywności fosfotriesterazowej PON-1 obserwowany w grupie palących pacjentów z OZT jest efektem zahamowania aktywności enzymu, a nie spadku stężenia PON-1. Podobnie, aktywność GST- π jest hamowana przez ksenobiotyki dymu tytoniowego. Badania były prowadzone w ramach pozyskanego przeze mnie grantu dla młodych naukowców przyznanego przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu - pod nr. STM.D170.17.006 (G6). Wyniki tego etapu badań zostały zaprezentowane na konferencji naukowej (K15) i opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (O4, O5).

W czasie badań naukowych wykonywanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych brałam także udział w badaniach oceniających aktywność PON1 u kobiet stosujących doustną antykoncepcję. Wyniki tych badań, których jestem współautorem, zostały zaprezentowane na konferencji (K13) o zasięgu międzynarodowym i opublikowane (O6). Ponadto w tym okresie swojej kariery naukowej zajmowałam się nefrotoksycznym i hepatotoksycznym oddziaływaniem metabolitów N-acetylo-p-aminofenolu. Efekty tej pracy zostały przedstawione na konferencjach naukowych (K5, K6) opublikowane (O12, OB3).

b) Działalność naukowo badawcza po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych

Wiodącą tematyką moich badań po uzyskaniu stopnia doktora była ocena zaburzeń równowagi pro/antyoksydacyjnej i jej skutków u pacjentów z OZT, a także zgłębienie mechanizmów przyczyniających się do tego procesu. Badania prowadzone w trakcie studiów doktoranckich pozwoliły mi na zaobserwowanie zaburzeń równowagi pro/antyoksydacyjnej u pacjentów z OZT i wywnioskowanie, że stężenie GSH jest szczególnie obniżone w przebiegu tej choroby. Trwająca nadal współpraca (W2) z dr Grzegorzem Markiem z II. Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Chirurgii

Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego (USK) we Wrocławiu, pozwoliła na przeprowadzenie zaprojektowanego przeze mnie eksperymentu oceniającego zaangażowanie GSH i enzymów glutationo-zależnych w neutralizację stresu oksydacyjnego indukowanego przebiegiem OZT z uwzględnieniem narażeniem na ksenobiotyki dymu tytoniowego i polimorfizmów w genach kodujących te enzymy. Wyniki badań zostały zaprezentowane na konferencjach międzynarodowych we Francji i w Polsce (**K16, K19**), opublikowane w artykułach **P-2, P-4 i P-5** oraz omówione powyżej, w pkt 4.3. Autoreferatu. W tej części swojej kariery naukowej skupiałam się także na wyjaśnianiu pozostałych, oprócz narażenia na ksenobiotyki dymu tytoniowego, przyczyn obniżonej aktywności PON1 w przebiegu OZT. Zaprojektowałam badania oceniające wpływ stężenia HDL i apoA-I na obniżenie aktywności PON1 w przebiegu OZT i jej związek z nasileniem peroksydacji lipidów indukującej uszkodzenia błony komórkowej, z uwzględnieniem wpływu polimorfizmów genetycznych na stężenie i aktywność tego enzymu. Wyniki tego etapu doświadczenia zostały opublikowane w artykule **P-1** oraz omówione powyżej, w pkt 4.3. Autoreferatu.

Po uzyskaniu stopnia doktora, byłam także promotorem pomocniczym pracy doktorskiej Pani Moniki Ołdakowskiej pt. „Analiza związku pomiędzy stężeniem Cu, Zn a polimorfizmem genów izoform metalotioneiny oraz dysmutazy ponadtlenkowej u osób zdrowych oraz pacjentów z ostrym stanem zapalnym trzustki”, obronionej w czerwcu 2021 r. W ramach tych badań wykazaliśmy, że SNP rs10636 w genie *MT1B* znacząco wpływa na stężenie erytrocytarnej MT, a występowanie genotypu CA dla SNP rs11640851 w genie *MT1A* jest związane z zaburzeniem homeostazy Zn, szczególnie u osób palących papierosy. Część tych wyników została przedstawiona na konferencji o zasięgu międzynarodowym (**K18**). Co więcej, wykazaliśmy, że stres oksydacyjny indukowany stanem zapalnym zmienia udział poszczególnych izoenzymów cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenkowej (Cu/Zn SOD) w całkowitej aktywności antyoksydacyjnej SOD; badania dowiodły, że SOD1 jest kluczowym izoenzymem dysmutazy ponadtlenkowej występującym w osoczu, a SOD2 w erytrocytach pacjentów z OZT. Wykazaliśmy, że wzrost stężenia SOD1 w osoczu jest mechanizmem regulacyjnym, chroniącym przed spadkiem aktywności całkowitej Cu/Zn SOD, istotnej dla ochrony błony komórkowej przed uszkodzeniami oksydacyjnymi, co może potwierdzać ujemna korelacja między aktywnością Cu/Zn SOD w osoczu a stężeniem MDA we krwi pacjentów z OZT. Zmiany w dystrybucji SOD1 z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do zewnątrzkomórkowej w przebiegu OZT mogą kompensować zaobserwowany spadek zewnątrzkomórkowego stężenia SOD3. Nasze

badanie wykazało, że aktywność Cu/Zn SOD w przebiegu OZT pozostawała w zakresie fizjologicznym, ale zaangażowanie poszczególnych izoenzymów SOD uległo zmianie. Wyniki tych badań podkreślają znaczenie SOD1 jako potencjalnego czynnika terapeutycznego w stanach zapalnych. Udokumentowaliśmy także, że stężenie SOD1 w osoczu koreluje ze stężeniem IL-6 w grupie pacjentów z OZT z genotypem GC dla SNP rs1800795 w genie *IL6*. Wyniki tych badań zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (**O7, O8, O9**).

Istotną aktywnością naukową było odbycie **dwóch staży badawczych** w Charles University w Pradze (Czechy) (**W3**). Pierwszy nich (**S1**) odbyłam we wrześniu 2021 r. Podczas tego pobytu, przed zespołem naukowców kierowanym przez dr Milana Jakubka, **wyłosiłam prezentację pt. „The influence of tobacco smoke xenobiotics on the risk of acute pancreatitis occurrence” (A1)**, w której przedstawiłam aktualny stan wiedzy w tej tematyce oraz swoje zainteresowania naukowe i dotychczasowe postępy badawcze. W trakcie tego pobytu, z tamtejszym zespołem specjalizującym się m. in. w projektowaniu molekularnym, syntezie i zastosowaniu znaczników komórkowych w medycynie i farmakoterapii, zsyntetyzowano kadmowo-telurowe kropki kwantowe. Był to pierwszy etap badań mających na celu sprawdzenie potencjalnych możliwości zastosowania kropek kwantowych (QDs) w terapii. Badania te doskonale wpisują się w nurt opracowywania strategii ukierunkowanych systemów dostarczania leków oraz spersonalizowanej terapii, szczególnie w dziedzinie onkologii. Uważa się, że QDs mogą stanowić obiecujące narzędzie poprawy fototerapii, jako alternatywy dla tradycyjnej terapii przeciwnowotworowej. Niestety, poważnym problemem związanym z aplikacją QDs do organizmu człowieka jest ich toksyczność, głównie związana z ich składem i reaktywnością. Dlatego kolejnym etapem tego projektu jest poszukiwanie biomolekuły, z którą skompleksowanie QDs ograniczyłoby ich toksyczność i nie zaburzało funkcji biologicznej tej cząsteczki. **Pobyt ten zaowocował powstaniem międzyośrodkowej pracy przeglądowej (O15)** opublikowanej w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. W artykule tym zebraliśmy najnowsze informacje na temat ostatnich postępów w dziedzinie interakcji białko-QDs, ze szczególnym uwzględnieniem białek osocza i innych białek, przydatnych w dziedzinie biomedycyny w postaci sprzężonej z QDs. Poza tym artykuł ten zawiera przegląd zmian strukturalnych niektórych białek narażonych na QDs oraz ich znaczenie biologiczne i biomedyczne. Drugi staż badawczy (**S2**) w Charles University w Pradze (Czechy) odbyłam w lipcu 2022 r. Dotyczył on metod prowadzenia hodowli komórkowych i planowania eksperymentów na nich. W czasie tego stażu badałam

możliwości zastosowania kadmowo-telurowych QDs w hodowli komórkowej. Oceniana była także reakcja komórek linii śródbłonna żyły pępowinowej na ekspozycję QDs.

Jeden z etapów badań zapoczątkowanych na stażu zagranicznym jest kontynuowany w ramach pracy doktorskiej Pani Dominiki Kunachowicz (uczestnika Szkoły Doktorskiej), pt. „Rola paraoksonazy w modulacji właściwości antyoksydacyjnych lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) i jej zdolność do tworzenia kompleksów z kropkami kwantowymi”, w której od listopada 2021 r. pełnię funkcję promotora pomocniczego. Z tematyką wyżej wymienionej pracy doktorskiej jest związana praca przeglądowa traktująca o czynnikach modulujących funkcję PON-1 (**O16**). Efektem realizacji tego projektu jest także udział w konferencji naukowej (**K20**).

Aktualnie, uczestniczę w eksperymencie mającym na celu izolację kompleksu PON1-HDL z krwi ludzkiej. W ramach tych badań i trwającej współpracy (**W3**), w 2023 roku planuję odbyć staż naukowy średnioterminowy w tej jednostce w zakresie badań właściwości kompleksu PON1-HDL po jego połączeniu z kropkami kwantowymi. Jednocześnie biorę udział w badaniach zapoczątkowanych w 2022 r., mających na celu opracowanie skutecznej metody izolacji egzosomów z surowicy krwi ludzkiej oraz z hodowli komórkowych pod kątem analizy profilu białkowego. Badania mają na celu wykrycie nowych biomarkerów umożliwiających diagnozowanie lub ocenę progresji schorzenia, wraz z prognozą jego postępu i odpowiedzi na terapię. Izolacja egzosomów z surowicy, osocza krwi lub innych płynów biologicznych i analiza ich składu może więc stanowić nieinwazyjną alternatywę np. biopsji, a pozyskiwanie ich z hodowli komórkowych pozwoli na zyskanie nowej wiedzy dotyczącej przebiegu procesów biologicznych i patologicznych. Problematyka izolacji egzosomów i ich możliwości zastosowania w biomedycynie zostały przedstawione podczas prezentacji ustnej na ogólnopolskiej konferencji naukowej (**K21**). Prezentacja, której jestem współautorem, została nagrodzona.

W ramach badań nad PON1, w 2020 r. podjęłam także współpracę (**W4**) z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. Wraz z Panią mgr Dominiką Lewoń-Mrozek z Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej zajmuję się projektowaniem eksperymentu dotyczącego interakcji PON1 z lekami i jej potencjalnego zastosowania w terapii. Rezultatem tych prac jest przygotowany manuskrypt pracy przeglądowej przygotowany do wysłania do czasopisma pod tytułem: „Molecular structure of paraoxonase-1 in relations to its activity and biological function”.

Brałam także udział w badaniach ankietowych mających na celu identyfikację zmian behawioralnych u ludzi spowodowanych izolacją w związku z pandemią COVID-19. W tym projekcie ściśle współpracowałam (**W5**) z dr Aureliuszem Kosendiakiem ze Studium Wychowania Fizycznego i Sportu UMW. W badaniach tych byłam odpowiedzialna za analizę i interpretację wyników związanych z narażeniem populacji na ksenobiotyki dymu tytoniowego. Wykazaliśmy, że pandemia COVID-19 nasiliła stres i lęk wśród studentów medycyny, a długotrwała izolacja spowodowała gorsze radzenie sobie ze stresem. To z kolei niewątpliwie wpłynęło na wzrost częstości niezdrowych zachowań, takich jak spożywanie alkoholu i palenie papierosów. Dodatkowo przeniesienie większości sfer życia (w tym nauki i spędzania wolnego czasu) do Internetu, przyczyniło się do ograniczenia aktywności fizycznej na rzecz siedzącego trybu życia. Wyniki zostały zawarte w publikacji **O10**.

Od 2021 r. angażuję się we współpracę (**W6**) z prof. dr hab. Bernardą Kazanowską z Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej UMW oraz dr Agatą Kozioł z Katedry Biochemii i Immunochemii, Zakładu Chemii i Immunochemii UMW, koordynatorem projektu pt. „Profilowanie metabolomiczne płynu mózgowo-rdzeniowego i osocza do wykrywania potencjalnych biomarkerów w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci”. W projekcie tym jestem odpowiedzialna za koordynowanie zbiórki materiału biologicznego z Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej UMW we Wrocławiu, jego wstępną preparatykę i przygotowanie do badań metabolomicznych oraz oznaczenie parametrów związanych z równowagą pro/antyoksydacyjną. Wyniki wykonanych przeze mnie oznaczeń stężenia MT w zebranych materiale biologicznym stanowią część manuskryptu aktualnie przygotowywanego do wysłania.

W 2022 r. w ramach współpracy (**W7**) z prof. dr hab. Heleną Martynowicz z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej UMW i lek. Adrianem Martuszewskim z Katedry Zdrowia Populacyjnego, Zakładu Zdrowia Środowiskowego i Medycyny Pracy UMW oznaczałam całkowity status antyoksydacyjny oraz stężenia: 8-izoprostanolu, adiponektyny i leptyny w grupie pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i bruksizmem. Mój udział w tym projekcie polegał także na analizie wyników badań i przygotowaniu części metodycznej do artykułu, który aktualnie jest na etapie finalizacji pod roboczym tytułem: Wybrane hormony tkanki tłuszczowej oraz nasilenie stresu oksydacyjnego u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym i bruksizmem.

W 2022 r. nawiązałam nową współpracę (**W8**) z dr Emilią Królewicz z Katedry Biochemii i Immunochemii, Zakładu Biochemii Lekarskiej UMW i prof. Barbara Królak-Olejniak z Katedry i Kliniki Neonatologii USK we Wrocławiu. W badaniach tych będę odpowiedzialna za zbiorke materiału biologicznego i oznaczenie parametrów związanych z zaburzeniem gospodarki węglowodanowej i markerów procesu gliko-oksydacji u kobiet w ciąży zdrowych, kobiet w ciąży z cukrzycą ciążową i ich nowonarodzonych dzieci.

W roku 2023 zakres moich badań zostanie poszerzony o analizę związku nasilenia stanu zapalnego ze stopniem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Badania te zostaną przeprowadzone *in vivo*, na materiale biologicznym pobranym od pacjentów ze schorzeniami trzustki oraz *in vitro*, na hodowli komórek śródbłonna naczyniowego. Podczas tych eksperymentów zostanie wykorzystana wiedza i doświadczenie zdobyte podczas drugiego stażu zagranicznego w Charles University w Pradze (Czechy), który odbyłam w lipcu 2022 r. Badania te były przedmiotem aplikacji o finansowanie ze środków NCN w ramach konkursu Miniatura 5 i Miniatura 6.

Pozostałe publikacje oryginalne z IF

- O1** Marta Zalewska, Agnieszka Gawin, **Milena Ściskalska**, Marcin Moczulski, Halina Milnerowicz. Capillary electrophoretic separation of serum proteins of workers occupationally exposed to heavy metals. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 2014, 94 (14-15): 1422-1434. DOI: 10.1080/03067319.2014.962530
Impact Factor: 1,295 Punkty MNiSW: 20
- O2** Halina Milnerowicz, Radosław Bukowski, Monika Jabłonowska, **Milena Ściskalska**, Stanisław Milnerowicz. The antioxidant profiles, lysosomal and membrane enzymes activity in patients with acute pancreatitis. *Mediat. Inflamm.* 2014: 376518. DOI: 10.1155/2014/376518
Impact Factor: 3,236 Punkty MNiSW: 30
- O3** **Milena Ściskalska**, Marta Zalewska, Agnieszka Grzelak, Halina Milnerowicz. The influence of the occupational exposure to heavy metals and tobacco smoke on the selected oxidative stress markers in smelters. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2014, 159 (1-3): 59-68. DOI: 10.1007/s12011-014-9984-9
Impact Factor: 1,748 Punkty MNiSW: 15

- O4** **Milena Ściskalska**, Grzegorz Marek, Zygmunt Grzebieniak, Halina Milnerowicz. Resistin as a prooxidant factor and predictor of endothelium damage in patients with mild acute pancreatitis exposed to tobacco smoke xenobiotics. *Mediat. Inflamm.*, 2017, (2017): 3039765. DOI: 10.1155/2017/3039765
Impact Factor: 3,549 Punkty MNiSW: 30
- O5** Grzegorz Marek, **Milena Ściskalska**, Zygmunt Grzebieniak, Halina Milnerowicz. Decreases in paraoxonase-1 activities promote a pro-inflammatory effect of lipids peroxidation products in non-smoking and smoking patients with acute pancreatitis. *Int. J. Med. Sci.*, 2018, 15 (14): 1619-1630. DOI: 10.7150/ijms.27647
Impact Factor: 2,333 Punkty MNiSW: 35
- O6** Katarzyna Kowalska, **Milena Ściskalska**, Anna Bizoń, Mariola Śliwińska-Mossoń, Halina Milnerowicz. Influence of oral contraceptives on lipid profile and paraoxonase and commonly hepatic enzymes activities. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2018, 32 (1): e22194. DOI: 10.1002/jcla.22194
Impact Factor: 1,728 Punkty MNiSW: 25
- O7** **Milena Ściskalska**, Monika Ołdakowska, Grzegorz Marek, Halina Milnerowicz. Changes in the activity and concentration of superoxide dismutase isoenzymes (Cu/Zn SOD, MnSOD) in the blood of healthy subjects and patients with acute pancreatitis. *Antioxidants*, 2020, 19 (10): 948. DOI: 10.3390/antiox9100948
Impact Factor: 6,313 Punkty MNiSW: 100
- O8** **Milena Ściskalska**, Monika Ołdakowska, Halina Milnerowicz. Importance of genetic polymorphisms in MT1 and MT2 genes in metals homeostasis and their relationship with the risk of acute pancreatitis occurrence in smokers - preliminary findings. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22 (11): 5725. DOI: 10.3390/ijms22115725
Impact Factor: 6,208 Punkty MNiSW: 140
- O9** Monika Ołdakowska, **Milena Ściskalska**, Marta Kepinska, Grzegorz Marek, Halina Milnerowicz. Association of genetic variants in IL6 gene (rs1800795) with the concentration of inflammatory markers (IL-6, hs-CRP) and superoxide dismutase in

the blood of patients with acute pancreatitis - preliminary findings. *Genes*, 2022, 13 (2): 290. DOI: 10.3390/genes13020290

Impact Factor: 4,141 Punkty MNiSW: 100

- O10** Aureliusz Kosendiak, Magdalena Król, **Milena Ściskalska**, Marta Kepinska. The changes in stress coping, alcohol use, cigarette smoking and physical activity during COVID-19 related lockdown in medical students in Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, 19 (1): 302. DOI: 10.3390/ijerph19010302
- Impact Factor: 4,614 Punkty MNiSW: 140

Pozostałe publikacje oryginalne bez IF

- OB1** Mariola Śliwińska-Mossoń, **Milena Topoła**, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Ocena stężeń kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika u niepalących i palących pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (Assessment of concentrations of creatinine, uric acid and urea in non-smoking and smoking patients with chronic pancreatitis). *Przegl. Lek.*, 2013, 70 (10): 809-812.
- Punkty MNiSW: 6

- OB2** **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. CC16 as an early marker of harmful effect of tobacco smoke exposure in women. *Przegl. Lek.*, 2016, 73 (10): 690-693.
- Punkty MNiSW: 10

Pozostałe publikacje przeglądowe z IF

- O11** Mariola Śliwińska-Mossoń, **Milena Ściskalska**, Patrycja Karczewska-Górska, Halina Milnerowicz. The effect of endothelin-1 on pancreatic diseases in patients who smoke. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2013, 22 (5): 745-752.
- Impact Factor: 0,333 Punkty MNiSW: 15
- O12** **Milena Ściskalska**, Mariola Śliwińska-Mossoń, Magdalena Podawacz, Waldemar Sajewicz, Halina Milnerowicz. Mechanisms of interaction of the N-acetyl-p-aminophenol metabolites in terms of nephrotoxicity. *Drug Chem. Toxicol.*, 2015, 38 (2): 121-125. DOI: 10.3109/01480545.2014.928722
- Impact Factor: 1,653 Punkty MNiSW: 15

- O13** Halina Milnerowicz, **Milena Ściskalska**, Magdalena Dul. Molecular mechanisms of the impact of smoke-oxidants. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2015, 67 (7-8): 377-382. DOI: 10.1016/j.etp.2015.04.004
Impact Factor: 1,716 Punkty MNiSW: 25
- O14** Halina Milnerowicz, **Milena Ściskalska**, Magdalena Dul. Pro-inflammatory effects of metals in persons and animals exposed to tobacco smoke. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2015, 29 (1-10). DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.04.008
Impact Factor: 2,550 Punkty MNiSW: 20
- O15** Dominika Kunachowicz, **Milena Ściskalska**, Milan Jakubek, René Kizek, Marta Kepinska. Structural changes in selected human proteins induced by exposure to quantum dots, their biological relevance and possible biomedical applications. *NanoImpact*, 2022, 26: 100405. DOI: 10.1016/j.impact.2022.100405
Impact Factor: 6,038 Punkty MNiSW: 100
- O16** Dominika Kunachowicz, **Milena Ściskalska**, Marta Kepinska. Modulatory effect of lifestyle-related, environmental and genetic factors on paraoxonase-1 activity: a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2023, 20 (4): 2813. DOI: 10.3390/ijerph20042813
Impact Factor: 4,614 Punkty MNiSW: 140

Pozostałe publikacje przeglądowe bez IF

- OB3** **Milena Topoła**, Magdalena Podawacz, Mariola Śliwińska-Mossoń, Waldemar Sajewicz, Halina Milnerowicz. Mechanisms of interaction of acetaminophen metabolites in terms of hepatotoxicity. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, 2013, 26 (2): 206-210. DOI: 10.12923/j.2084-980X/26.2/a.19
Punkty MNiSW: 4
- OB4** Halina Milnerowicz, **Milena Ściskalska**, Magdalena Dul. Prozapalne oddziaływanie ksenobiotyków dymu tytoniowego (Proinflammatory effects of tobacco smoke xenobiotics. *Med. Śr.*, 2014, 17 (1): 69-76.
Punkty MNiSW: 5

Udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych

- K1** **Milena Topoła**, Halina Milnerowicz, Marta Zalewska. Impact of chronic exposure to heavy metals and tobacco smoke on the formation of advanced oxidation protein products. FEBS J. 2012 Vol. 279 suppl.1 s.99 poz.P04-46, 22nd IUBMB and 37th FEBS Congress. Seville (Spain), September 4-9, 2012.
- K2** **Milena Topoła**, Marta Zalewska, Halina Milnerowicz. Wpływ palenia papierosów i zawodowego narażenia na metale ciężkie na wartość współczynnika AOPP/albumina. V Konferencja Koła Naukowego Doktorantów BioMed Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu "Doktoranci napędem rozwoju nauki". Pasterka, 23-25 listopada 2012 r. Książka streszczeń konferencyjnych, s.43.
- K3** **Milena Topoła**, Mariola Śliwińska-Mossoń, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Effect of cigarette smoking on the activity of lysosomal enzymes: n-acetyl- β -D-glucosaminidase and β -glucuronidase in the serum of patients with chronic pancreatitis. 1th International Doctoral Student Conference "Per aspera ad astra". Karpacz, 12-14 April 2013. Abstract book, s.51-52.
- K4** **Milena Topoła**, Mariola Śliwińska-Mossoń, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Effect of cigarette smoking on the production of advanced oxidation protein products (AOPP) in plasma of patients with acute pancreatitis. Unit. Eur. Gastroenterol. J. 2013 Vol.1 suppl.1 s.A306 poz.P652, 21st United European Gastroenterology Week. Berlin (Germany), October 12-16, 2013. Abstracts.
- K5** **Milena Topoła**, Magdalena Podawacz, Mariola Śliwińska-Mossoń, Waldemar Sajewicz, Halina Milnerowicz. Hepatotoksyczność metabolitów acetaminofenu. Farmacja dziś i jutro - wytwarzanie i ocena jakości produktów farmaceutycznych. Lublin, 13-14 czerwca 2013 r, s.72 poz. P-60, bibliogr. 6 poz.
- K6** **Milena Topoła**, Magdalena Podawacz, Mariola Śliwińska-Mossoń, Waldemar Sajewicz. Nefrotoksyczność metabolitów N-acetylo-p-aminophenolu. Konferencja Naukowa "Modyfikacje technologiczne w aspekcie zwiększania skuteczności terapeutycznej". Wrocław, 25 kwiecień 2013. Streszczenia, s.46 poz. P38.

- K7** **Milena Topoła**, Mariola Śliwińska-Mossoń, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Ocena stężenia kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika u palących i niepalących pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki. II Ogólnopolska Konferencja Doktorantów i Młodych Naukowców "Per scientiam ad salutem aegroti". Bydgoszcz, 26-27.04.2013 [Streszczenia], s.[78-79] poz.1.
- K8** Mariola Śliwińska-Mossoń, **Milena Topoła**, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Ocena stężeń kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika u niepalących i palących pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (Assessment of concentrations of creatinine, uric acid and urea in non-smoking and smoking patients with chronic pancreatitis). XIV Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie - moda na życie bez używek". Poznań, 13-15 listopada 2013 r. Program i doniesienia konferencyjne, s.67.
- K9** Mariola Śliwińska-Mossoń, Stanisław Milnerowicz, **Milena Topoła**, Halina Milnerowicz. Pancreatic polypeptide in chronic pancreatitis or/and diabetes. FEBS J. 2013 Vol. 280 suppl.1 s. 461 poz. SW05.S23-3, 38th FEBS Congress. Saint Petersburg (Russia), July 6-11, 2013. Abstracts.
- K10** **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. Diagnostyka molekularna jako narzędzie służące do wykrywania idiopatycznych postaci zapalenia trzustki. Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Przeszłość i przyszłość diagnostyki laboratoryjnej: diagnostyka molekularna i genetyczna". Wrocław, 17 stycznia 2014 r, s.9, 978-83-7055550-4.
- K11** **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. Paraoxonase activities in depending on the gender and tobacco smoking. FEBS J. 2014 Vol. 281 suppl.1 s.151-152 poz. SUN-254, FEBS EMBO 2014 Conference. Paris (France), 30 August - 4 September 2014.
- K12** Halina Milnerowicz, Stanisław Milnerowicz, Krzysztof A. Sobiech, **Milena Ściskalska**. The role of PON1 and CC16 protein as antioxidant in young persons exposed to tobacco smoke. FEBS J. 2014 Vol. 281 suppl.1 s.182-183 poz. SUN-344, FEBS EMBO 2014 Conference. Paris (France), 30 August - 4 September 2014.

- K13** Halina Milnerowicz, Katarzyna Kowalska, **Milena Ściskalska**, Anna Bizoń, Mariola Śliwińska-Mossoń. Are paraoxonase activities a marker of changes in the liver of healthy women caused by the use of oral contraceptives?. J. Clin. Toxicol. 2016 Vol.6 no.6 suppl s.169, 7th Euro-Global Summit on Toxicology and Applied Pharmacology. Rome (Italy), 24-26 October 2016.
- K14** **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. CC16 jako wczesny marker szkodliwego działania dymu tytoniowego u kobiet (CC16 as an early marker of harmful effect of tobacco smoke exposure in women). XVII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie - W dobie uzależnień od tytoniu, alkoholu, narkotyków i leków". Poznań, 24-25 listopada 2016 roku. Doniesienia konferencyjne, s.27.
- K15** Grzegorz Marek, **Milena Ściskalska**, Zygmunt Grzebieniak, Anil Kumar Agrawal, Wojciech Kielan, Halina Milnerowicz. Wybrane mediatory reakcji zapalnej i antyoksydanty u chorych z ostrym zapaleniem trzustki, palących tytoń i niepalących. 68 Kongres Towarzystwa Chirurgów Polskich. Kraków, 27-30 września 2017 r. Streszczenia, s. 311 poz. P.10 1352.
- K16** Halina Milnerowicz, **Milena Ściskalska**, Grzegorz Marek. The involvement of glutathione-dependent enzymes in the neutralization of oxidative stress induced in the course of acute pancreatitis and the exposure to tobacco smoke xenobiotics. 20th ISANH International Conference on Oxidative Stress, Redox Homeostasis & Antioxidants. Paris, June 25-26, 2018. Abstracts book, s.113, bibliogr. 1 poz.
- K17** Katarzyna Kowalska, **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. Impact of marijuana consumption on human acute pancreatitis. 3rd Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019 Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.102 poz.P48, bibliogr. 4 poz, 978-83-65932-64-8.
- K18** Monika Ołdakowska, **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. Analysis of relationship between polymorphism rs11640851 in MT1A gene and MT, Cu and Zn concentration in the AP patients group. 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020 Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.183-184, bibliogr. 6 poz, 978-83-66489-37-0.

- K19** Dominika Lewoń, **Milena Ściskalska**, Halina Milnerowicz. The role of apoA-I in regulation of paraoxonase-1 (PON1) activity. 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020 Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.161-162, bibliogr. 8 poz, 978-83-66489-37-0.
- K20** Dominika Kunachowicz, **Milena Ściskalska**, Marta Kepinska. Zmiany struktur przestrzennych białek indukowane przez kropki kwantowe. VI Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 03 grudnia 2021 r. Książka abstraktów Wrocław 2021, s.19.
- K21** Dominika Kunachowicz, Magdalena Król, **Milena Ściskalska**, Marta Kepinska. Egzosomy - w poszukiwaniu odpowiedzi na kluczowe pytania biomedycyny. W: VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 15 grudnia 2022 roku. Książka abstraktów, Wrocław 2022, s. 10-11.

Prezentacja ustna na konferencjach krajowych i międzynarodowych

- 2012 - Wpływ palenia papierosów i zawodowego narażenia na metale ciężkie na wartość współczynnika AOPP/albumina. V Konferencja Koła Naukowego Doktorantów BioMed Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu "Doktoranci napędem rozwoju nauki". Pasterka, 23-25 listopada.
- 2013 - Effect of cigarette smoking on the activity of lysosomal enzymes: n-acetyl- β -D-glucosaminidase and β -glucuronidase in the serum of patients with chronic pancreatitis. 1th International Doctoral Student Conference "Per aspera at astra". Karpacz, 12-14 kwietnia.
- 2013 - Ocena stężenia kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika u palących i niepalących pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki. II Ogólnopolska Konferencja Doktorantów i Młodych Naukowców "Per scientiam ad salutem aegroti". Bydgoszcz, 26-27 kwietnia.
- 2016 - CC16 jako wczesny marker szkodliwego działania dymu tytoniowego u kobiet (CC16 as an early marker of harmful effect of tobacco smoke exposure in women). XVII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie

- W dobie uzależnień od tytoniu, alkoholu, narkotyków i leków". Poznań, 24-25 listopada

2022 - Egzosomy - w poszukiwaniu odpowiedzi na kluczowe pytania biomedycyny. W: VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 15 grudnia 2022 roku. Książka abstraktów, Wrocław 2022, s. 10-11.

Inne wystąpienia ustne:

A1 6.09.2021 r. - wygłosiłam prezentację pt. „*The influence of tobacco smoke xenobiotics on the risk of acute pancreatitis occurrence*” przed zespołem naukowców kierowanym przez dr Milana Jakubka, Charles University, Praga (Czechy).

Współpraca naukowa

W1 Współpraca z prof. dr hab. Stanisławem Milnerowiczem (Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) w zakresie badań pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki.

W2 Współpraca z prof. dr hab. Zygmuntem Grzebieniakiem i z dr Grzegorzem Markiem (II. Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu) w zakresie badań pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki.

W3 Współpraca z dr Milanem Jakubkiem (Charles University, First Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Prague, Czech Republic) w zakresie badań oddziaływania PON1 z kropkami kwantowymi i analiz na hodowlach komórkowych.

W4 Współpraca z mgr Dominiką Lewoń-Mrozek (Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej) w zakresie badań nad możliwościami potencjalnego zastosowania PON1 w terapii.

- W5** Współpraca z dr Aureliuszem Kosendiakiem (Studium Wychowania Fizycznego i Sportu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) w zakresie badań populacyjnych w czasie pandemii COVID-19
- W6** Współpraca z prof. dr hab. Bernardą Kazanowską (Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) oraz dr Agatą Kozioł (Katedra Biochemii i Immunochemii, Zakładu Chemii i Immunochemii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) w zakresie badań metabolomicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.
- W7** Współpraca z prof. dr hab. Heleną Martynowicz (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) i lek. Adrianem Martuszewskim (Katedra Zdrowia Populacyjnego, Zakład Zdrowia Środowiskowego i Medycyny Pracy, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) w zakresie badań pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i bruksizmem.
- W8** Współpraca z prof. dr hab. Barbarą Królak-Olejnikiem (Katedra i Klinika Neonatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu) oraz dr Emilią Królewicz (Katedra Biochemii i Immunochemii, Zakładu Biochemii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) w zakresie badań kobiet w ciąży i noworodków.

Udział w projektach badawczych

- G1** 1.01.2023 r. – 31.12.2023 r.; **Członek zespołu** projektu badawczego pt.: „Wpływ ksenobiotyków na zaburzenie równowagi pro/antyoksydacyjnej – badania *ex vivo* i *in vitro*” przyznanego przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; nr: SUBZ.D020.23.008.
- G2** 1.01.2022 r. – 31.12.2022 r.; **Kierownik projektu badawczego** pt.: „Analiza wybranych parametrów przydatnych w ocenie wielkości zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu w stanie zapalnym trzustki i cukrzycowej chorobie nerek” przyznanego przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; nr: SUBZ.D022.22.033.

- G3** 1.01.2021 r. – 31.12.2021 r.; **Członek zespołu** projektu badawczego pt.: Markery zaburzeń metabolicznych i stresu oksydacyjnego wynikających z narażenia środowiskowego – kontynuacja zadania ST.D170.18.002” przyznanego przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; nr: SUB.D170.21.042.
- G4** 1.01.2018 r. – 31.12.2020 r.; **Członek zespołu** projektu badawczego pt.: „Markery zaburzeń metabolicznych i stresu oksydacyjnego wynikających z narażenia środowiskowego” przyznanego przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; nr: ST.D170.18.002.
- G5** 01.01.2016 r. - 31.12.2018 r.; **Członek zespołu** projektu badawczego pt.: „Dynamika zmian aktywności enzymów antyoksydacyjnych u pacjentów ze stanem zapalnym trzustki” przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; nr: ST.D170.16.014.
- G6** 1.01.2017 r. – 31.12.2017 r.; **Główny wykonawca projektu** dla Młodych Naukowców pt.: „Wpływ palenia papierosów na równowagę pro/antyoksydacyjną u osób zdrowych i pacjentów z ostrym stanem zapalnym trzustki” przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; nr: STM.D170.17.006.
- G7** 1.01.2013 – 31.12.2015 – **Członek zespołu projektowego** projektu pt.: „Wpływ ksenobiotyków dymu tytoniowego na stan antyoksydacyjny i parametry diagnostyczne u pacjentów z chorobami trzustki” przyznanego przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; nr: ST-766.

Stáže naukowe

W ramach programu Erasmus + odbyłam następujące staże naukowe:

- S1** Staż z dokowania molekularnego, syntezy kropek kwantowych, Charles University, First Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Prague, Czech Republic (6.09.2021-10.09.2021)
- S2** Staż z metod prowadzenia hodowli komórkowych i planowania eksperymentów na nich, Charles University, First Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Prague, Czech Republic (18.07.2022-22.07.2022)

Kursy i szkolenia

- 2021 – Szkolenie dla osób uczestniczących w wykonywaniu procedur na zwierzętach organizowane przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- 2018 – Szkolenie pt. „Multi-omika – biologia systemów w badaniach medycznych” organizowane przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Politechnikę Wrocławską i firmę Perlan Technologies Polska sp. z o.o.
- 2014 – Szkolenie pt. „Podstawy normy PN-EN ISO/IEC 17025:2005 organizowane przez formę Labkonsulting.
- 2014 – Szkolenie praktyczne z komercjalizacji badań naukowych w ramach projektu „Innowacyjny przedsiębiorca - od nauki do biznesu” współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.
- 2013 – Szkolenie pt. „Wykorzystanie elektronicznych zasobów informacji medycznej w pracy naukowo-badawczej i klinicznej” organizowane przez Wydawnictwo Elsevier i Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- 2012 – Szkolenie pt. “Conference series on new developments in LC/MS/MS” organizowane przez firmę AB Sciex.
- 2012 – 2022 Brałam udział w wielu naukowych szkoleniach w ramach ciągłego ustawicznego dokształcania diagnostów laboratoryjnych.

Nagrody za działalność naukową

1. Nagroda za zajęcia III. miejsca na VII Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej za wygłoszenie prezentacji pt.: „*Współczesne metody analityczne w farmacji i medycynie*”, Wrocław, 2022 r.
2. Indywidualna Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego stopnia I za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej, 2022 r.
3. Dwie Zespołowe Nagrody Rektora Uniwersytetu Medycznego stopnia I za publikacje w czasopismach umieszczonych w bazie Journal Citation Reports, 2021 r.
4. Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego stopnia I za cykl publikacji umieszczonych w bazie Journal Citation Reports, 2021 r.
5. Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego stopnia I za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej, 2019 r.
6. Indywidualna Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego stopnia I za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej, 2018 r.
7. Zespołowa nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego za cykl publikacji na temat wybranych parametrów równowagi pro/antyoksydacyjnej u narażonych na ksenobiotyki środowiskowe, 2017 r.

Członkostwo w towarzystwach naukowych

- ❖ Polskie Towarzystwo Toksykologiczne – skarbnik Oddziału Wrocławskiego w kadencji 2021-2024
- ❖ Polskie Towarzystwo Biochemiczne – członek

Recenzje prac naukowych

Przeprowadziłam recenzje ponad 30 oryginalnych prac eksperymentalnych i prac przeglądowych dla czasopism międzynarodowych z IF, w tym dla *Drug and Chemical Toxicology* (2), *Experimental and Toxicologic Pathology* (1), *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (1), *Environmental Toxicology and Pharmacology* (1), *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (4), *International Journal of Molecular Sciences* (4), *International Journal of Environmental Research and Public Health* (4), *Healthcare* (1), *Applied Sciences* (1), *Molecules* (4), *Brain*

Sciences (2), Nutrients (1), Antioxidants (5), Pharmaceuticals (1), Metabolites (1), Biomedicines (1).

Podsumowanie osiągnięć naukowo-badawczych

Sumaryczne zestawienie mojego całego dorobku naukowego obejmuje:

- ❖ **25 publikacji**, na które składa się 16 publikacji eksperymentalnych (w tym 6 opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora) oraz 9 publikacji przeglądowych (w tym 6 opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora),
- ❖ **21 komunikatów**, na które składa się 11 komunikatów prezentowanych na konferencjach i zjazdach naukowych o zasięgu międzynarodowym (w tym przed uzyskaniem stopnia doktora – 6 komunikatów) oraz 10 komunikatów prezentowanych na konferencjach i zjazdach krajowych,
- ❖ Sumaryczny *Impact Factor* za całokształt dorobku naukowego wynosi – według listy *Journal Citation Reports* **78,293** oraz **1415** punktów według punktacji MNiSW (w tym przed uzyskaniem stopnia doktora IF=16,080 oraz pkt MNiSW = 195), w tym IF = **26,224** oraz pkt MNiSW = **440** stanowi osiągnięcie naukowe.
- ❖ Analiza publikacji w bazie *Web of Science Core Collection* wykazała:
 - **222 cytowania (191 bez autocytowań),**
 - **indeks Hirscha = 9.**

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

a) Działalność dydaktyczna

Prowadzenie zajęć dydaktycznych

Przez okres zatrudnienia w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz w trakcie studiów doktoranckich prowadziłam:

- ❖ zajęcia dydaktyczne z przedmiotów objętych programem nauczania:
 - „Toksykologia” dla studentów IV roku Analizy Medycznej UMW (wykłady, ćwiczenia laboratoryjne),
 - „Higiena i epidemiologia” dla studentów I roku Analizy Medycznej UMW (seminaria),
 - „Ksenobiotyki” dla studentów I roku kierunku Chemia i toksykologia sądowa Uniwersytetu Wrocławskiego (wykłady, ćwiczenia laboratoryjne),
 - „Diagnostyka laboratoryjna w dietoterapii” dla studentów III roku (I. stopnia) kierunku Żywnienie człowieka i dietetyka, Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu (wykłady, ćwiczenia),
 - „Nowoczesna diagnostyka medyczna” dla studentów I roku (II. stopnia) kierunku Żywnienie człowieka i dietetyka, Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu (wykłady, ćwiczenia).

- ❖ zajęcia dydaktyczne z przedmiotów fakultatywnych:
 - „Biologiczne i chemiczne zanieczyszczenia środowiska spowodowane działalnością człowieka” dla studentów III roku Analizy Medycznej (seminaria),
 - „Badania analityczne w toksykologii sądowej” dla studentów III i IV roku Farmacji (seminaria),
 - „Diagnostyka morfologiczna trujących grzybów i roślin oraz analiza toksykologiczna substancji psychoaktywnych” dla studentów III roku Analizy Medycznej (seminaria),

- „Toksyny i trujące związki chemiczne w środowisku dla studentów I roku Analityki Medycznej i Farmacji (seminaria).

Od października 2021 r., jako pracownik Katedry Biochemii Farmaceutycznej, Zakładu Biomedycznych Analiz Środowiskowych prowadzę:

❖ zajęcia dydaktyczne z przedmiotów objętych programem nauczania:

- „Biochemia” dla studentów II roku Farmacji (ćwiczenia laboratoryjne),
- „Biochemia kliniczna” dla studentów IV roku Analityki Medycznej (wykłady, ćwiczenia laboratoryjne),
- „Biochemia ogólna i żywności” dla studentów I roku (I. stopnia) kierunku Dietetyka (wykłady, ćwiczenia niekliniczne),
- „Podstawy diagnostyki laboratoryjnej” dla studentów II roku (I. stopnia) Dietetyki (wykłady, ćwiczenia niekliniczne),
- „Nowoczesna diagnostyka laboratoryjna” dla studentów I roku (II. stopnia) Dietetyki (wykłady, ćwiczenia niekliniczne),
- „Farmacja praktyczna” dla studentów V roku Farmacji (ćwiczenia niekliniczne).

❖ zajęcia dydaktyczne z przedmiotów fakultatywnych:

- „Dwa oblicza dopingu; zagrożenia zdrowotne wynikające z jego stosowania” dla studentów I roku Farmacji i III roku Analityki Medycznej (jako osoba odpowiedzialna za przedmiot) (seminaria),
- „Nowatorskie wyroby tytoniowe i e-papierosy – zdrowsze nie znaczy nieszkodliwe” dla studentów II roku Farmacji (jako osoba odpowiedzialna za przedmiot) (seminaria),
- „Substancje psychoaktywne pochodzenia naturalnego” dla studentów IV roku Farmacji (seminaria).

Od 1.10.2019 r. do 30.09.2021 r. pełniłam funkcję adiunkta dydaktycznego w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego UMW.

☐ Opieka nad organizacją studencką

Od 13.11.2019 r. pełnię funkcję opiekuna Studenckiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych UMW (STDŁ). W roku akademickim 2019/2020, 2020/2021 i 2021/2022, STDŁ zajęło odpowiednio 5., 8. i 10. miejsce w Uczelnianym Rankingu Organizacji Studenckich i Stowarzyszeń. W roku 2022 otrzymałam nagrodę dydaktyczną Rektora Uniwersytetu Medycznego za opiekę nad organizacją studencką znajdującą się w pierwszej trójce w wydziałowym rankingu (I miejsce w rankingu).

☐ Promotor pomocniczy prac doktorskich:

- ❖ Od 25.04.2019 r. byłam promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim Pani Moniki Ołdakowskiej pt. *„Analiza związku pomiędzy stężeniem Cu, Zn a polimorfizmem genów izoform metalotioneiny oraz dysmutazy ponadtlenkowej u osób zdrowych oraz pacjentów z ostrym stanem zapalnym trzustki”*, obronionej w dniu 16.06.2021 r. (nadanie stopnia doktora – 24.06.2021 r.);
- ❖ od 25.11.2021 r. jestem promotorem pomocniczym w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora Pani mgr Dominiki Kunachowicz (uczestnika Szkoły Doktorskiej) pt. *„Rola paraoksonazy w modulacji właściwości antyoksydacyjnych lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) i jej zdolność do tworzenia kompleksów z kropkami kwantowymi”*.

☐ Promotor prac magisterskich:

Byłam promotorem ośmiu prac magisterskich eksperymentalnych (w latach 2019-2022) oraz opiekunem pięciu prac magisterskich eksperymentalnych i jednej przeglądowej (w latach 2014-2019).

☐ Recenzent prac magisterskich:

Wykonałam recenzje sześciu prac magisterskich eksperymentalnych (w latach 2018-2022).

b) Działalność organizacyjna

- ❖ Przewodnicząca Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych w roku akademickim 2011/2012,

- ❖ Członek Komitetu Organizacyjnego wykładów popularnonaukowych i warsztatów odbywających się w ramach obchodów Ogólnopolskiego Dnia Biotechnologii „DNA Encyklopedia Życia” we Wrocławskim Centrum Akademickim (21.04.2012),
- ❖ Członek Komitetu Organizacyjnego licytacji charytatywnej obrazów z wystawy ciekłych kryształów DNA „Wrocławianie rozebrani do ostatniej nitki...DNA” we Wrocławskim Centrum Akademickim (13.05.2012),
- ❖ Członek Rady Doktorantów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w kadencji 2012/2013 oraz 2013/2014,
- ❖ Członek Senackiej Komisji Wydawniczej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w kadencji 2012-2016,
- ❖ Członek Zespołu Doradczego ds. Kształcenia na Kierunku Analityka Medyczna w kadencji 2012-2016 (za pracę w wyżej wymienionym Zespole, w roku 2014 otrzymałam Zespołową Nagrodę Organizacyjną Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu),
- ❖ Członek Komisji doraźnej utworzonej przy Radzie Doktorantów, sprawdzającej sprawozdania roczne doktorantów za rok 2011/2012 oraz 2012/2013 i odpowiedzialnej za przygotowanie list rankingowych do wypłacania stypendiów,
- ❖ Członek Komisji Wyborczej powołanej na potrzeby wyborów uzupełniających do Komisji Rewizyjnej w roku 2013,
- ❖ Członek Komitetu Organizacyjnego konferencji krajowej „Kolory biotechnologii” we Wrocławiu (20.04.2013),
- ❖ Członek Komitetu Organizacyjnego II edycji wystawy obrazów ciekłych kryształów DNA „Wrocławianie rozebrani do ostatniej nitki...DNA” we Wrocławskim Centrum Akademickim (20-24.04.2013),
- ❖ Członek Wydziałowej Komisji Stypendialnej dla uczestników studiów doktoranckich w roku akademickim 2014/2015,
- ❖ Członek Komitetu Organizacyjnego konferencji naukowej krajowej „Wpływ związków toksycznych na zdrowie ludzi i zwierząt” we Wrocławiu (30.03.2017),
- ❖ Członek Wydziałowego Zespołu ds. przygotowania dokumentacji akredytacyjnej na kierunku Analityka Medyczna w roku akademickim 2018/2019,

- ❖ Członek Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej w roku akademickim 2017/2018 i 2019/2020,
- ❖ Członek Komisji Konkursowej do zatrudnienia na stanowisko adiunkta w Katedrze i Zakładzie Toksykologii (27.06.2018 r.),
- ❖ Członek Komisji Konkursowej do zatrudnienia na stanowisko asystenta w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej (5.02.2019 r.),
- ❖ Sekretarz w postępowaniu o nadanie stopnia doktora mgr Łukaszowi Lewandowskiemu w roku 2020.

c) Działalność popularyzatorska

- ❖ Prowadziłam zajęcia pt. „Szybkie metody wykrywania substancji psychoaktywnych i surowców do ich produkcji” w formie warsztatów laboratoryjnych dla uczniów gimnazjum w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki (24.09.2013 r.),
- ❖ Przygotowywałam film edukacyjny pt.: „Kolorowy świat małego chemika” dla uczniów szkół podstawowych w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki (21.09.2021 r.),
- ❖ Przygotowywałam film edukacyjny pt.: „Tęczowe laboratorium małego naukowca” dla uczniów szkół podstawowych w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki (16.09.2022 r.).

7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej, niewymienione w pkt. 1-6

W latach 2018-2022 odbyłam kursy i staże w ramach szkolenia specjalizacyjnego z dziedziny Laboratoryjnej Diagnostyki Medycznej:

Kursy specjalizacyjne

- Zastosowanie technik immunochemicznych w oznaczeniach hormonów i markerów białkowych (25.10.2018 r. – 27.10.2018 r.)
- Organizacja laboratorium, wprowadzanie i utrzymywanie systemu jakości (13.02.2019 r. – 16.02.2019 r.)
- Badania układu odpornościowego (3.04.2019 r. - 5.04.2019 r.)
- Prawo medyczne (30.05.2019 r. - 31.05.2019 r.)
- Podstawy analityki ogólnej i parazytologii (26.06.2019 r. - 28.06.2019 r.)

- Diagnostyka laboratoryjna niedokrwistości i hematologicznych zespołów rozrostowych (3.10.2019 r. - 5.10.2019 r., 14.11. 2019 r. – 15.11.2019 r.)
- Laboratoryjna diagnostyka narządowa w świetle rozwoju wiedzy medycznej i technik badawczych (20.03. 2019 r. - 22.03.2019 r.; 28.05. 2019 r. - 29.05.2019 r.; 5.06.2019 r. - 7.06.2019 r.; 12.12. 2019 r. -13.12.2019 r.; 29.01. 2020 r. - 31.01.2020 r.; 10.12. 2020 r. - 11.12.2020 r.)
- Diagnostyka laboratoryjna wrodzonych i nabytych zaburzeń hemostazy (27.01.2021 r. - 29.01.2021 r.)
- Badania laboratoryjne w stanach nagłych (9.02.2021 r. - 12.02.2021 r.)
- Techniki biologii molekularnej w diagnostyce laboratoryjnej (2.04.2021 r. - 4.04.2021 r., 9.04.2021 r.)

Stáže kierunkowe:

- Staż kierunkowy w zakresie badań toksykologicznych i terapii monitorowanej - Dolnośląski Szpital Specjalistyczny, Laboratorium Medyczne SYNEVO, ul. Fieldorfa 2, 54-049 Wrocław (31.10.2018 r. – 21.11.2018 r.)
- Staż kierunkowy w zakresie technik badań mikrobiologicznych - Dolnośląski Szpital Specjalistyczny, Laboratorium Medyczne SYNEVO, ul. Fieldorfa 2, 54-049 Wrocław (23.01.2019 r. – 29.01.2019 r.)
- Staż kierunkowy w zakresie podstaw cytometrii przepływowej - Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Dział Diagnostyki Laboratoryjnej (4.03.2019 r. – 15.03.2019 r.)
- Staż kierunkowy w medycznym laboratorium diagnostycznym szpitala o profilu ogólnym - Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy, Laboratorium Diagnostyczne Regionalnego Szpitala Specjalistycznego "Latawiec" w Świdnicy (19.08.2019 r. – 27.09.2019 r.)
- Staż kierunkowy w medycznym laboratorium diagnostycznym szpitala /oddziału pediatrycznego - Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy, Laboratorium Diagnostyczne Regionalnego Szpitala Specjalistycznego "Latawiec" w Świdnicy (25.11.2019 r. – 6.12.2019 r.)
- Staż kierunkowy w pracowni analityki ogólnej i pracowni parazytologii - Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy, Laboratorium

Diagnostyczne Regionalnego Szpitala Specjalistycznego "Latawiec" w Świdnicy (7.01.2020 r. – 28.01.2020 r.)

- Staż kierunkowy w zakresie badań układu krzepnięcia i fibrynolizy - Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy, Laboratorium Diagnostyczne Regionalnego Szpitala Specjalistycznego "Latawiec" w Świdnicy (10.02.2020 r. – 28.02.2020 r.)
- Staż kierunkowy w medycznym laboratorium diagnostycznym szpitala/oddziału położniczo-ginekologicznego - Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy, Laboratorium Diagnostyczne Regionalnego Szpitala Specjalistycznego "Latawiec" w Świdnicy (2.03.2020 r. – 13.03.2020 r.)
- Staż kierunkowy w zakresie technik elektroforetycznych z uwzględnieniem diagnostyki gammapatii - 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ we Wrocławiu, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej (7.06.2021 r. – 11.06.2021 r.)
- Staż kierunkowy w zakresie technik biologii molekularnej - Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Laboratorium Biologii Molekularnej (13.12.2021 r. – 31.12.2021 r.)
- Staż kierunkowy w zakresie badania szpiku kostnego - Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Dział Diagnostyki Laboratoryjnej (28.02.2022 r. – 8.04.2022 r.)

W grudniu 2022 r. zostałam dopuszczona do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego Diagnostów Laboratoryjnych, który odbędzie się wiosną 2023 r.

 **PODPIS ZAUFANY**
MILENA
ŚCISKALSKA
23.03.2023 12:55:29 [GMT+1]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

.....
(podpis wnioskodawcy)



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

dr Milena Ściskalska

Wykaz osiągnięć naukowych

Katedra Biochemii Farmaceutycznej
Zakład Biomedycznych Analiz Środowiskowych
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023

Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny

I. WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH ALBO ARTYSTYCZNYCH, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1. PKT 2 USTAWY

Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy

Wszystkie artykuły z cyklu opublikowano po uzyskaniu stopnia doktora

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Udział glutationu i enzymów antyoksydacyjnych w równowadze pro/antyoksydacyjnej u osób zdrowych i pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki ze szczególnym uwzględnieniem polimorfizmów w genach kodujących te enzymy”.

Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

P-1. Milena Ściskalska*, Halina Milnerowicz. Importance of polymorphisms in the gene of paraoxonase-1 (SNP rs662) and apolipoprotein A-I (SNP rs670 and rs5069) in non-smoking and smoking healthy subjects and patients with acute pancreatitis. *Genes*, 2022, 13 (11): 1968. DOI:10.3390/genes13111968.

Impact Factor: 4,141 Punkty MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i hipotezy badawczej, ustaleniu metod badawczych, zaplanowaniu badań, optymalizacji warunków oznaczenia badanych polimorfizmów, wykonaniu doświadczeń poprzez oznaczenie polimorfizmów: SNP rs670, rs5069 (w całości prób badanych) i SNP rs662 (w części prób badanych) oraz oznaczeniu parametrów biochemicznych wchodzących w skład publikacji (składowych profilu lipidowego, aktywności i stężenia PON1, stężenia ApoAI, stężenia oxLDL, MDA), wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu artykułu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny), kierowaniu projektem badawczym nr SUBZ.D022.22.033 pod tytułem „Analiza wybranych parametrów przydatnych w ocenie wielkości zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu w stanie zapalnym trzustki i cukrzycowej chorobie nerek”.

- P-2. Milena Ściskalska***, Halina Milnerowicz. Association of genetic variants in the *GPX1* and *GPX4* genes with the activities of glutathione-dependent enzymes, their interaction with smoking and the risk of acute pancreatitis. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, 146: 112591. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112591
Impact Factor: 7,419 Punkty MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w koncepcji pracy, zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, zaplanowaniu badań, optymalizacji warunków oznaczenia badanych polimorfizmów, wykonaniu doświadczeń poprzez oznaczenie polimorfizmów: SNP rs1050450 and rs713041 oraz oznaczeniu parametrów biochemicznych wchodzących w skład publikacji (aktywności: GPx, GR, GST, stężenia GSH, kotyniny, hsCRP, MDA), wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu artykułu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny).

- P-3. Milena Ściskalska***, Halina Milnerowicz*. The role of GST π isoform in the cells signalling and anticancer therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, 24(16): 8537-8550. DOI: 10.26355/eurrev_202008_22650.
Impact Factor: 3,507 Punkty MNiSW: 70

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w koncepcji pracy, opracowaniu konspektu artykułu, przeprowadzeniu systematycznego przeglądu piśmiennictwa, analizie literatury, napisaniu manuskryptu artykułu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny).

- P-4. Milena Ściskalska***, Halina Milnerowicz*. Activity of glutathione S-transferase and its π isoenzyme in the context of single nucleotide polymorphism in the *GSTP1* gene (rs1695) and tobacco smoke exposure in the patients with acute pancreatitis and healthy subjects. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, 140: 111589.
DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111589.
Impact Factor: 7,419 Punkty MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, zaplanowaniu badań, optymalizacji warunków oznaczenia badanych polimorfizmów, wykonaniu doświadczeń poprzez oznaczenie polimorfizmu SNP rs1965 oraz oznaczenie parametrów biochemicznych wchodzących w skład publikacji (aktywności: GST i GST π , stężenia: GSH, hsCRP, MDA, kotyniny, hemoglobiny), wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny).

- P-5 Milena Ściskalska***, Monika Ołdakowska, Grzegorz Marek, Halina Milnerowicz*. Increased risk of acute pancreatitis occurrence in smokers with rs5751901 polymorphisms in *GGT1* gene. *Int. J. Med. Sci.*, 2020, 17(2): 242-254.
DOI: 10.7150/ijms.38657
Impact Factor: 3,738 Punkty MNiSW: 70

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i hipotezy badawczej, wyborze metod badawczych, zaplanowaniu badań, wykonaniu oznaczenia polimorfizmu SNP rs5751901 oraz oznaczeniu parametrów biochemicznych wchodzących w skład publikacji (stężenia i aktywności GGT, stężenia: kotyniny, hsCRP, GSH, stężenia markerów stresu oksydacyjnego), wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników, opracowaniu piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu artykułu oraz jego korekcie edytorskiej, opracowaniu części graficznej, złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma (jako autor korespondencyjny).

Mój udział procentowy w powstanie każdego z artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe szacuję na przynajmniej 80%.

I. WYKAZ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ ALBO ARTYSTYCZNEJ

1. Wykaz opublikowanych monografii naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.1).

Nie dotyczy.

2. Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych.

Nie dotyczy.

3. Wykaz członkostwa w redakcjach naukowych monografii.

Nie dotyczy.

4. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.2).

Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy:

Wszystkie artykuły z cyklu opublikowano po uzyskaniu stopnia doktora.

1. Milena Ściskalska*, Halina Milnerowicz. Importance of polymorphisms in the gene of paraoxonase-1 (SNP rs662) and apolipoprotein A-I (SNP rs670 and rs5069) in non-smoking and smoking healthy subjects and patients with acute pancreatitis. *Genes*, 2022, 13 (11): 1968.
DOI:10.3390/genes13111968.
Impact Factor: 4,141 Punkty MNiSW: 100
2. Milena Ściskalska*, Monika Ołdakowska, Grzegorz Marek, Halina Milnerowicz*. Increased risk of acute pancreatitis occurrence in smokers with rs5751901 polymorphisms in *GGT1* gene. *Int. J. Med. Sci.*, 2020, 17(2): 242-254.
DOI: 10.7150/ijms.38657
Impact Factor: 3,738 Punkty MNiSW: 70
3. Milena Ściskalska*, Halina Milnerowicz*. The role of GST π isoform in the cells signalling and anticancer therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, 24(16): 8537-8550.
DOI: 10.26355/eurrev_202008_22650.
Impact Factor: 3,507 Punkty MNiSW: 70

4. Milena Ściskalska*, Halina Milnerowicz*. Activity of glutathione S-transferase and its π isoenzyme in the context of single nucleotide polymorphism in the *GSTP1* gene (rs1695) and tobacco smoke exposure in the patients with acute pancreatitis and healthy subjects. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, 140: 111589.
DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111589.
Impact Factor: 7,419 Punkty MNiSW: 100

5. Milena Ściskalska*, Halina Milnerowicz. Association of genetic variants in the *GPX1* and *GPX4* genes with the activities of glutathione-dependent enzymes, their interaction with smoking and the risk of acute pancreatitis. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, 146: 112591.
DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112591
Impact Factor: 7,419 Punkty MNiSW: 100

Pozostałe artykuły, niewymienione w pkt I.2

Artykuły opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora

- a) Publikacje w czasopiśmie naukowym posiadającym Impact Factor:
 1. Mariola Śliwińska-Mossoń, Milena Ściskalska, Patrycja Karczewska-Górska, Halina Milnerowicz. The effect of endothelin-1 on pancreatic diseases in patients who smoke. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2013, 22 (5): 745-752.
Impact Factor: 0,333 Punkty MNiSW: 15

 2. Marta Zalewska, Agnieszka Gawin, Milena Ściskalska, Marcin Moczulski, Halina Milnerowicz. Capillary electrophoretic separation of serum proteins of workers occupationally exposed to heavy metals. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 2014, 94 (14-15): 1422-1434.
DOI: 10.1080/03067319.2014.962530
Impact Factor: 1,295 Punkty MNiSW: 20

 3. Halina Milnerowicz, Radosław Bukowski, Monika Jabłonowska, Milena Ściskalska, Stanisław Milnerowicz. The antioxidant profiles, lysosomal and membrane enzymes activity in patients with acute pancreatitis. *Mediat. Inflamm.* 2014: 376518.
DOI: 10.1155/2014/376518

Impact Factor: 3,236 Punkty MNiSW: 30

4. Milena Ściskalska, Marta Zalewska, Agnieszka Grzelak, Halina Milnerowicz. The influence of the occupational exposure to heavy metals and tobacco smoke on the selected oxidative stress markers in smelters. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2014, 159 (1-3): 59-68.

DOI: 10.1007/s12011-014-9984-9

Impact Factor: 1,748 Punkty MNiSW: 15

5. Milena Ściskalska, Mariola Śliwińska-Mossoń, Magdalena Podawacz, Waldemar Sajewicz, Halina Milnerowicz. Mechanisms of interaction of the N-acetyl-p-aminophenol metabolites in terms of nephrotoxicity. *Drug Chem. Toxicol.*, 2015, 38 (2): 121-125.

DOI: 10.3109/01480545.2014.928722

Impact Factor: 1,653 Punkty MNiSW: 15

6. Halina Milnerowicz, Milena Ściskalska, Magdalena Dul. Molecular mechanisms of the impact of smoke-oxidants. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2015, 67 (7-8): 377-382.

DOI: 10.1016/j.etp.2015.04.004

Impact Factor: 1,716 Punkty MNiSW: 25

7. Halina Milnerowicz, Milena Ściskalska, Magdalena Dul. Pro-inflammatory effects of metals in persons and animals exposed to tobacco smoke. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2015, 29 (1-10).

DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.04.008

Impact Factor: 2,550 Punkty MNiSW: 20

8. Milena Ściskalska, Grzegorz Marek, Zygmunt Grzebieniak, Halina Milnerowicz. Resistin as a prooxidant factor and predictor of endothelium damage in patients with mild acute pancreatitis exposed to tobacco smoke xenobiotics. *Mediat. Inflamm.*, 2017, (2017): 3039765.

DOI: 10.1155/2017/3039765

Impact Factor: 3,549 Punkty MNiSW: 30

b) Publikacje w czasopiśmie naukowym nieposiadającym Impact Factor:

9. Milena Topoła, Magdalena Podawacz, Mariola Śliwińska-Mossoń, Waldemar Sajewicz, Halina Milnerowicz. Mechanisms of interaction of acetaminophen metabolites in terms of hepatotoxicity. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, 2013, 26 (2): 206-210.
DOI: 10.12923/j.2084-980X/26.2/a.19
Punkty MNiSW: 4
10. Mariola Śliwińska-Mossoń, Milena Topoła, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Ocena stężeń kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika u niepalących i palących pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (Assessment of concentrations of creatinine, uric acid and urea in non-smoking and smoking patients with chronic pancreatitis). *Przegl. Lek.*, 2013, 70 (10): 809-812.
Punkty MNiSW: 6
11. Halina Milnerowicz, Milena Ściskalska, Magdalena Dul. Prozapalne oddziaływanie ksenobiotyków dymu tytoniowego (Proinflammatory effects of tobacco smoke xenobiotics. *Med. Śr.*, 2014, 17 (1): 69-76.
Punkty MNiSW: 5
12. Milena Ściskalska, Halina Milnerowicz. CC16 as an early marker of harmful effect of tobacco smoke exposure in women. *Przegl. Lek.*, 2016, 73 (10): 690-693.
Punkty MNiSW: 10

Artykuły opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora
(z wykluczeniem artykułów stanowiących cykl):

c) Publikacje w czasopiśmie naukowym posiadającym Impact Factor:

1. Grzegorz Marek, Milena Ściskalska, Zygmunt Grzebieniak, Halina Milnerowicz. Decreases in paraoxonase-1 activities promote a pro-inflammatory effect of lipids peroxidation products in non-smoking and smoking patients with acute pancreatitis. *Int. J. Med. Sci.*, 2018, 15 (14): 1619-1630.
DOI: 10.7150/ijms.27647
Impact Factor: 2,333 Punkty MNiSW: 35

2. Katarzyna Kowalska, Milena Ściskalska, Anna Bizoń, Mariola Śliwińska-Mossoń, Halina Milnerowicz. Influence of oral contraceptives on lipid profile and paraoxonase and commonly hepatic enzymes activities. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2018, 32 (1): e22194.
DOI: 10.1002/jcla.22194
Impact Factor: 1,728 Punkty MNiSW: 25

3. Milena Ściskalska, Monika Ołdakowska, Grzegorz Marek, Halina Milnerowicz. Changes in the activity and concentration of superoxide dismutase isoenzymes (Cu/Zn SOD, MnSOD) in the blood of healthy subjects and patients with acute pancreatitis. *Antioxidants*, 2020, 19 (10): 948.
DOI: 10.3390/antiox9100948
Impact Factor: 6,313 Punkty MNiSW: 100

4. Milena Ściskalska, Monika Ołdakowska, Halina Milnerowicz. Importance of genetic polymorphisms in MT1 and MT2 genes in metals homeostasis and their relationship with the risk of acute pancreatitis occurrence in smokers - preliminary findings. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22 (11): 5725.
DOI: 10.3390/ijms22115725
Impact Factor: 6,208 Punkty MNiSW: 140

5. Monika Ołdakowska, Milena Ściskalska, Marta Kepinska, Grzegorz Marek, Halina Milnerowicz. Association of genetic variants in IL6 gene (rs1800795) with the concentration of inflammatory markers (IL-6, hs-CRP) and superoxide dismutase in the blood of patients with acute pancreatitis - preliminary findings. *Genes*, 2022, 13 (2): 290.
DOI: 10.3390/genes13020290
Impact Factor: 4,141 Punkty MNiSW: 100

6. Dominika Kunachowicz, Milena Ściskalska, Milan Jakubek, René Kizek, Marta Kepinska. Structural changes in selected human proteins induced by exposure to quantum dots, their biological relevance and possible biomedical applications. *NanoImpact*, 2022, 26: 100405.
DOI: 10.1016/j.impact.2022.100405
Impact Factor: 6,038 Punkty MNiSW: 100

7. Aureliusz Kosendiak, Magdalena Król, Milena Ściskalska, Marta Kepinska. The changes in stress coping, alcohol use, cigarette smoking and physical activity during COVID-19 related lockdown in medical students in Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, 19 (1): 302.
DOI: 10.3390/ijerph19010302
Impact Factor: 4,614 Punkty MNiSW: 140

8. Dominika Kunachowicz, Milena Ściskalska, Marta Kepinska. Modulatory effect of lifestyle-related, environmental and genetic factors on paraoxonase-1 activity: a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2023, 20 (4): 2813.
DOI: 10.3390/ijerph20042813
Impact Factor: 4,614 Punkty MNiSW: 140

5. **Wykaz osiągnięć projektowych, konstrukcyjnych, technologicznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).**
Nie dotyczy.

6. **Wykaz publicznych realizacji dzieł artystycznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).**
Nie dotyczy.

7. Wykaz wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych lub artystycznych, z wyszczególnieniem przedstawionych wykładów na zaproszenie i wykładów plenarnych.

Wystąpienia na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych przed uzyskaniem stopnia doktora:

1. Milena Topoła, Halina Milnerowicz, Marta Zalewska. Impact of chronic exposure to heavy metals and tobacco smoke on the formation of advanced oxidation protein products. FEBS J. 2012 Vol. 279 suppl.1 s.99 poz.P04-46, 22nd IUBMB and 37th FEBS Congress. Seville (Spain), September 4-9, 2012.
2. Milena Topoła, Marta Zalewska, Halina Milnerowicz. Wpływ palenia papierosów i zawodowego narażenia na metale ciężkie na wartość współczynnika AOPP/albumina. V Konferencja Koła Naukowego Doktorantów BioMed Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu "Doktoranci napędem rozwoju nauki". Pasterka, 23-25 listopada 2012 r. Książka streszczeń konferencyjnych, s.43. **Wystąpienie ustne.**
3. Milena Topoła, Mariola Śliwińska-Mossoń, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Effect of cigarette smoking on the activity of lysosomal enzymes: n-acetyl- β -D-glucosaminidase and β -glucuronidase in the serum of patients with chronic pancreatitis. 1th International Doctoral Student Conference "Per aspera at astra". Karpacz, 12-14 April 2013. Abstract book, s.51-52. **Wystąpienie ustne.**
4. Milena Topoła, Mariola Śliwińska-Mossoń, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Effect of cigarette smoking on the production of advanced oxidation protein products (AOPP) in plasma of patients with acute pancreatitis. Unit. Eur. Gastroenterol. J. 2013 Vol.1 suppl.1 s.A306 poz.P652, 21st United European Gastroenterology Week. Berlin (Germany), October 12-16, 2013. Abstracts.
5. Milena Topoła, Magdalena Podawacz, Mariola Śliwińska-Mossoń, Waldemar Sajewicz, Halina Milnerowicz. Hepatotoksyczność metabolitów acetaminofenu. Farmacja dziś i jutro - wytwarzanie i ocena jakości produktów farmaceutycznych. Lublin, 13-14 czerwca 2013 r, s.72 poz. P-60, bibliogr. 6 poz.

6. Milena Topoła, Magdalena Podawacz, Mariola Śliwińska-Mossoń, Waldemar Sajewicz. Nefrotoksyczność metabolitów N-acetylo-p-aminophenolu. Konferencja Naukowa "Modyfikacje technologiczne w aspekcie zwiększania skuteczności terapeutycznej". Wrocław, 25 kwiecień 2013. Streszczenia, s.46 poz. P38.
7. Milena Topoła, Mariola Śliwińska-Mossoń, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Ocena stężenia kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika u palących i niepalących pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki. II Ogólnopolska Konferencja Doktorantów i Młodych Naukowców "Per scientiam ad salutem aegroti". Bydgoszcz, 26-27.04.2013 [Streszczenia], s.[78-79] poz.1. **Wystąpienie ustne.**
8. Mariola Śliwińska-Mossoń, Milena Topoła, Stanisław Milnerowicz, Halina Milnerowicz. Ocena stężeń kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika u niepalących i palących pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (Assessment of concentrations of creatinine, uric acid and urea in non-smoking and smoking patients with chronic pancreatitis). XIV Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie - moda na życie bez używek". Poznań, 13-15 listopada 2013 r. Program i doniesienia konferencyjne, s.67.
9. Mariola Śliwińska-Mossoń, Stanisław Milnerowicz, Milena Topoła, Halina Milnerowicz. Pancreatic polypeptide in chronic pancreatitis or/and diabetes. FEBS J. 2013 Vol. 280 suppl.1 s. 461 poz. SW05.S23-3, 38th FEBS Congress. Saint Petersburg (Russia), July 6-11, 2013. Abstracts.
10. Milena Ściskalska, Halina Milnerowicz. Diagnostyka molekularna jako narzędzie służące do wykrywania idiopatycznych postaci zapalenia trzustki. Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Przeszłość i przyszłość diagnostyki laboratoryjnej: diagnostyka molekularna i genetyczna". Wrocław, 17 stycznia 2014 r, s.9, 978-83-7055550-4.
11. Milena Ściskalska, Halina Milnerowicz. Paraoxonase activities in depending on the gender and tobacco smoking. FEBS J. 2014 Vol. 281 suppl.1 s.151-152 poz. SUN-254, FEBS EMBO 2014 Conference. Paris (France), 30 August - 4 September 2014.

12. Halina Milnerowicz, Stanisław Milnerowicz, Krzysztof A. Sobiech, Milena Ściskalska. The role of PON1 and CC16 protein as antioxidant in young persons exposed to tobacco smoke. FEBS J. 2014 Vol. 281 suppl.1 s.182-183 poz. SUN-344, FEBS EMBO 2014 Conference. Paris (France), 30 August - 4 September 2014.
13. Halina Milnerowicz, Katarzyna Kowalska, Milena Ściskalska, Anna Bizoń, Mariola Śliwińska-Mossoń. Are paraoxonase activities a marker of changes in the liver of healthy women caused by the use of oral contraceptives?. J. Clin. Toxicol. 2016 Vol.6 no.6 suppl s.169, 7th Euro-Global Summit on Toxicology and Applied Pharmacology. Rome (Italy), 24-26 October 2016.
14. Milena Ściskalska, Halina Milnerowicz. CC16 jako wczesny marker szkodliwego działania dymu tytoniowego u kobiet (CC16 as an early marker of harmful effect of tobacco smoke exposure in women). XVII Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Tytoń a zdrowie - W dobie uzależnień od tytoniu, alkoholu, narkotyków i leków". Poznań, 24-25 listopada 2016 roku. Doniesienia konferencyjne, s.27.
Wystąpienie ustne.
15. Grzegorz Marek, Milena Ściskalska, Zygmunt Grzebieniak, Anil Kumar Agrawal, Wojciech Kielan, Halina Milnerowicz. Wybrane mediatory reakcji zapalnej i antyoksydanty u chorych z ostrym zapaleniem trzustki, palących tytoń i niepalących. 68 Kongres Towarzystwa Chirurgów Polskich. Kraków, 27-30 września 2017 r. Streszczenia, s. 311 poz. P.10 1352.

Wystąpienia na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych po uzyskaniu stopnia doktora:

1. Halina Milnerowicz, Milena Ściskalska, Grzegorz Marek. The involvement of glutathione-dependent enzymes in the neutralization of oxidative stress induced in the course of acute pancreatitis and the exposure to tobacco smoke xenobiotics. 20th ISANH International Conference on Oxidative Stress, Redox Homeostasis & Antioxidants. Paris, June 25-26, 2018. Abstracts book, s.113, bibliogr. 1 poz.
2. Katarzyna Kowalska, Milena Ściskalska, Halina Milnerowicz. Impact of marijuana consumption on human acute pancreatitis. 3rd Wrocław Scientific Meetings. Wrocław,

1st-2nd March 2019 Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.102-103, poz.P48, bibliogr. 4 poz, 978-83-65932-64-8.

3. Monika Ołdakowska, Milena Ściskalska, Halina Milnerowicz. Analysis of relationship between polymorphism rs11640851 in MT1A gene and MT, Cu and Zn concentration in the AP patients group. 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020 Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.183-184, bibliogr. 6 poz, 978-83-66489-37-0.
4. Dominika Lewoń, Milena Ściskalska, Halina Milnerowicz. The role of apoA-I in regulation of paraoxonase-1 (PON1) activity. 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020 Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.161-162, bibliogr. 8 poz, 978-83-66489-37-0.
5. Dominika Kunachowicz, Milena Ściskalska, Marta Kepinska. Zmiany struktur przestrzennych białek indukowane przez kropki kwantowe. VI Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 03 grudnia 2021 r. Książka abstraktów Wrocław 2021, s.19.
6. Dominika Kunachowicz, Magdalena Król, **Milena Ściskalska**, Marta Kepinska. Egzosomy - w poszukiwaniu odpowiedzi na kluczowe pytania biomedycyny. W: VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 15 grudnia 2022 roku. Książka abstraktów, Wrocław 2022, s. 10-11. **Wystąpienie ustne.**

Inne wystąpienia zagraniczne:

6.09.2021 r. - wygłosiłam prezentację pt. „*The influence of tobacco smoke xenobiotics on the risk of acute pancreatitis occurrence*” przed zespołem naukowców kierowanym przez dr Milana Jakubka, Charles University, Praga (Czechy).

8. Wykaz udziału w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji.

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

- Członek Komitetu Organizacyjnego konferencji krajowej „Kolory biotechnologii” (20.04.2013), Wrocław
- Członek Komitetu Organizacyjnego konferencji krajowej „Wpływ związków toksycznych na zdrowie ludzi i zwierząt” (30.03.2017), Wrocław

9. Wykaz uczestnictwa w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów.

Projekty badawcze zrealizowane:

- SUBZ.D022.22.033 – projekt badawczy pt.: „Analiza wybranych parametrów przydatnych w ocenie wielkości zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu w stanie zapalnym trzustki i cukrzycowej chorobie nerek” przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; okres realizacji: 1.01.2022 r. – 31.12.2022 r.; pełniona funkcja: Kierownik.
- SUB.D170.21.042 – projekt badawczy pt.: „Markery zaburzeń metabolicznych i stresu oksydacyjnego wynikających z narażenia środowiskowego – kontynuacja zadania ST.D170.18.002” przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; okres realizacji: 1.01.2021 r. – 31.12.2021 r.; pełniona funkcja: Członek zespołu projektowego.
- ST.D170.18.002 – projekt badawczy pt.: „Markery zaburzeń metabolicznych i stresu oksydacyjnego wynikających z narażenia środowiskowego” przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; okres realizacji: 1.01.2018 r. – 31.12.2020 r.; pełniona funkcja: Członek zespołu projektowego.
- STM.D170.17.006 - Projekt badawczy promotorski dla młodych naukowców przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu dla Mileny Ściskalskiej pt.: „Wpływ palenia papierosów na równowagę pro/antyoksydacyjną u osób zdrowych i pacjentów z ostrym stanem zapalnym

trzustki”; okres realizacji: 1.01.2017 r. – 31.12.2017 r.; pełniona funkcja: Główny wykonawca projektu.

- ST.D170.16.014 – projekt badawczy pt.: „Dynamika zmian aktywności enzymów antyoksydacyjnych u pacjentów ze stanem zapalnym trzustki” przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; okres realizacji: 01.01.2016 r. - 31.12.2018 r.; pełniona funkcja: Członek zespołu projektowego.
- ST-766 – projekt badawczy pt.: „Wpływ ksenobiotyków dymu tytoniowego na stan antyoksydacyjny i parametry diagnostyczne u pacjentów z chorobami trzustki” przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; 1.01.2013 – 31.12.2015 r.; pełniona funkcja: Członek zespołu projektowego.

Projekty badawcze w toku realizacji:

- SUBZ.D020.23.008 – projekt badawczy pt.: „Wpływ ksenobiotyków na zaburzenie równowagi pro/antyoksydacyjnej – badania *ex vivo* i *in vitro*” przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; 1.01.2023 r. – 31.12.2023 r.; pełniona funkcja: Członek zespołu projektowego.

10. Wykaz członkostwa w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach.

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

- Rada Doktorantów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu – członek w kadencji 2012/2013 oraz 2013/2014,
- Polskie Towarzystwo Biochemiczne – członek

Po uzyskaniu stopnia doktora:

- Polskie Towarzystwo Toksykologiczne – skarbnik Oddziału Wrocławskiego w kadencji 2021-2024

11. Wykaz staży w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru.

Staże zagraniczne po uzyskaniu stopnia doktora:

- Staż szkoleniowy z dokowania molekularnego, syntezy kropek kwantowych, Charles University, First Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Prague, Czech Republic (6.09.2021-10.09.2021),
- Staż szkoleniowy z metod prowadzenia hodowli komórkowych i planowania eksperymentów na nich, Charles University, First Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Prague, Czech Republic (18.07.2022-22.07.2022).

12. Wykaz członkostwa w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach (np. redaktora naczelnego, przewodniczącego rady naukowej, itp.).

Nie dotyczy.

13. Wykaz recenzowanych prac naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

Przeprowadziłam recenzje ponad 30 oryginalnych prac eksperymentalnych i prac przeglądowych dla czasopism międzynarodowych z IF, w tym dla *Drug and Chemical Toxicology* (2), *Experimental and Toxicologic Pathology* (1), *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (1), *Environmental Toxicology and Pharmacology* (1), *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (4), *International Journal of Molecular Sciences* (4), *International Journal of Environmental Research and Public Health* (4), *Healthcare* (1), *Applied Sciences* (1), *Molecules* (4), *Brain Sciences* (2), *Nutrients* (1), *Antioxidants* (5), *Pharmaceuticals* (1), *Metabolites* (1), *Biomedicines* (1).

14. Wykaz uczestnictwa w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

- Szkolenie praktyczne z komercjalizacji badań naukowych w ramach projektu „Innowacyjny przedsiębiorca - od nauki do biznesu” współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego (06/2014-12/2014)

Po uzyskaniu stopnia doktora:

W ramach programu Erasmus + odbyłam następujące staże naukowe:

- Staż z dokowania molekularnego, syntezy kropek kwantowych, Charles University, First Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Prague, Czech Republic (6.09.2021-10.09.2021),
- Staż z metod prowadzenia hodowli komórkowych i planowania eksperymentów na nich, Charles University, First Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Prague, Czech Republic (18.07.2022-22.07.2022).

15. Wykaz udziału w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż określone w pkt. II.9.

Nie dotyczy.

16. Wykaz uczestnictwa w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny.

Nie dotyczy.

II. WSPÓLPRA Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

1. Wykaz dorobku technologicznego.

Nie dotyczy.

2. Współpraca z sektorem gospodarczym.

Nie dotyczy.

3. Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych.

Nie dotyczy.

4. Wykaz wdrożonych technologii.

Nie dotyczy.

5. Wykaz wykonanych ekspertyz lub innych opracowań wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców.

Nie dotyczy.

6. Wykaz udziału w zespołach eksperckich lub konkursowych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora byłam członkiem następujących zespołów:

- Senackiej Komisji Wydawniczej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w kadencji 2012-2016
- Zespołu Doradczego ds. Kształcenia na Kierunku Analityka Medyczna w kadencji 2012-2016 (za pracę w wyżej wymienionym Zespole, w roku 2014 otrzymałam Zespołową Nagrodę Organizacyjną Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu)
- Komisji doraźnej utworzonej przy Radzie Doktorantów, sprawdzającej sprawozdania roczne doktorantów za rok 2011/2012 oraz 2012/2013 i odpowiedzialnej za przygotowanie list rankingowych do wypłacania stypendiów
- Wydziałowej Komisji Stypendialnej dla uczestników studiów doktoranckich w roku akademickim 2014/2015
- Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej w roku akademickim 2017/2018

W tym okresie brałam także udział w:

- organizacji wykładów popularnonaukowych i warsztatów odbywających się w ramach obchodów Ogólnopolskiego Dnia Biotechnologii „DNA Encyklopedia Życia” we Wrocławskim Centrum Akademickim (21.04.2012),

- organizacji licytacji charytatywnej obrazów z wystawy ciekłych kryształów DNA „Wrocławianie rozebrani do ostatniej nitki...DNA” we Wrocławskim Centrum Akademickim (13.05.2012),
- organizacji II edycji wystawy obrazów ciekłych kryształów DNA „Wrocławianie rozebrani do ostatniej nitki...DNA” we Wrocławskim Centrum Akademickim (20-24.04.2013),
- prowadzeniu zajęć pt. „Szybkie metody wykrywania substancji psychoaktywnych i surowców do ich produkcji” w formie warsztatów laboratoryjnych dla uczniów gimnazjum w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki (24.09.2013 r.)

Po uzyskaniu stopnia doktora byłam członkiem:

- Wydziałowego Zespołu ds. przygotowania dokumentacji akredytacyjnej na kierunku Analityka Medyczna w roku akademickim 2018/2019
- Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej w roku akademickim 2019/2020
- Komisji Konkursowej do zatrudnienia na stanowisko adiunkta w Katedrze i Zakładzie Toksykologii (27.06.2018 r.)
- Komisji Konkursowej do zatrudnienia na stanowisko asystenta w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej (5.02.2019 r.)

W tym okresie przygotowałam także dwa filmy edukacyjne dla uczniów szkół podstawowych w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki pt:

- „Kolorowy świat małego chemika” (21.09.2021 r.)
- „Tęczowe laboratorium małego naukowca” (16.09.2022 r.)

Od 1.10.2019 r. do 30.09.2021 r. pełniłam funkcję adiunkta dydaktycznego w Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydziału Farmaceutycznego UMW.

7. Wykaz projektów artystycznych realizowanych ze środowiskami pozaartystycznymi.

Nie dotyczy.

III. DANE NAUKOMETRYCZNE

1. Impact Factor (w dziedzinach i dyscyplinach, w których parametr ten jest powszechnie używany jako wskaźnik naukometryczny).

Impact Factor: 78,293

		Liczba punktów		Impact factor (liczba prac)	
		całość	bez cyklu	całość	bez cyklu
A. Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora		195,0	195,0	16,080 (8)	16,080 (8)
B. Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora	do 2018 roku:	60,0	60,0	62,213 (13)	35,989 (8)
	od 2019 roku:	1160,0	720,0		
RAZEM:		1415,0	975,0	78,293 (21)	52,069 (16)

2. Liczba cytowań publikacji wnioskodawcy, z oddzielnym uwzględnieniem autocytowań.

LICZBA CYTOWAŃ:

ogółem: 222;

bez autocytowań: 191

(wg Web of Science Core Collection z dnia 20.02.2023 r.)

3. Indeks Hirscha.

h-index = 9

(wg Web of Science Core Collection z dnia 20.02.2023 r.)

4. Informacja o liczbie punktów MNiSW.

Przed uzyskaniem stopnia doktora: **195**

(wg Web of Science Core Collection z dnia 20.02.2023 r.)

Po uzyskaniu stopnia doktora: **1 220**

(wg Web of Science Core Collection z dnia 20.02.2023 r.)



PODPIS ZAUFANY

MILENA
ŚCISKALSKA

23.03.2023 12:59:31 [GMT+1]

Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

.....
(podpis wnioskodawcy)