

---

# **AUTOREFERAT**

(załącznik nr. 2)

**dr n. biol. Damian Jacenik**

Katedra Cytobiochemii  
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska  
Uniwersytet Łódzki

**Łódź, 2023**

---

## Spis treści

<b>1. Imię i nazwisko .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych .....</b>	<b>3</b>
<b>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.) .....</b>	<b>4</b>
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego .....	4
4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego wraz z określeniem wkładu w ich powstanie.....	4
4.3. Omówienie wyników badań stanowiących osiągnięcie naukowe .....	6
4.4. Podsumowanie oraz wnioski .....	22
4.5. Literatura.....	23
4.6. Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora.....	25
4.7. Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia naukowego doktora .....	30
<b>5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej .....</b>	<b>36</b>
<b>6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę .....</b>	<b>39</b>
<b>7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.....</b>	<b>40</b>

## 1. Imię i nazwisko

Damian Jacenik

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

- 2019                      doktor nauk biologicznych w dyscyplinie biochemia i biologia molekularna, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, tytuł rozprawy doktorskiej – „*Sygnalizacja estrogenowa w chorobach zapalnych jelit*”, promotor – prof. dr hab. Wanda M. Krajewska, promotor pomocniczy – dr Adam I. Cygankiewicz, praca uznana za wyróżniającą przez Komisję Biochemiczno-Biofizyczną Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne, praca nagrodzona w konkursie im. profesora Witolda Bartnika Towarzystwa „J-elita”
- 2014                      magister biologii w dyscyplinie biochemia i biologia molekularna, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, tytuł pracy magisterskiej – „*Ekspresja receptora GPR30 w nowotworach jelita grubego*”, kierująca pracą – prof. dr hab. Wanda M. Krajewska

## 3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

- 2022 – obecnie                      MOLECURE S.A., Wydział Biologii, Jednostka Wczesnych Badań Przesiewowych, lider grupy
- 2019 – obecnie                      Uniwersytet Łódzki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Katedra Cytobiochemii, adiunkt badawczy

#### **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**

*„Immunoterapia i terapia celowana  
w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego”*

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe obejmuje cykl czterech monotematycznych prac oryginalnych oraz dwóch przeglądowych (H1. – H6.) opublikowanych w czasopiśmie z listy *Journal Citation Reports* (JCR) o sumarycznym wskaźniku oddziaływania (IF, *ang.* impact factor) = 45,397 zgodnie z rokiem publikacji oraz sumarycznej liczbie punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) = 900 według wykazu z dnia 1 grudnia 2021 roku.

Publikacje wchodzące w skład przedstawionego do oceny cyklu są wynikiem mojej pracy na Uniwersytecie Łódzki oraz w międzynarodowych zespołach badawczych na Uniwersytecie Nowego Meksyku, Albuquerque, Nowy Meksyk, Stany Zjednoczone Ameryki oraz Uniwersytecie Utah, Salt Lake City, Utah, Stany Zjednoczone Ameryki. Oświadczenia współautorów publikacji składających się na osiągnięcie naukowe oraz kopie tych publikacji zostały umieszczone w odrębnych załącznikach.

##### **4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego wraz z określeniem wkładu w ich powstanie**

**H1. Jacenik D.**, Lebish E.J., Beswick E.J. *MK2 drives progression of pancreas and colon cancers by suppressing CD8<sup>+</sup> T cell cytotoxic function and is a potential immunotherapy target.* *Frontiers in Immunology.* 2023. 14: 1212100. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212100.

IF<sub>2022</sub> = 7,331; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu planu badań, przeprowadzeniu eksperymentów, opracowaniu danych, przygotowaniu manuskryptu, wprowadzeniu korekt po recenzji oraz poprawek edytorskich, jak również odpowiedzi na recenzje. W publikacji jestem autorem wiodącym, a mój wkład w powstanie pracy szacuję na 65%.

**H2. Jacenik D.**, Hikisz P., Beswick E.J., Fichna J. *The clinical relevance of the adhesion G protein-coupled receptor F5 for human diseases and cancers*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2023. 1869: 166683. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166683.

IF<sub>2022</sub> = 6,214; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu planu pracy, opracowaniu zagadnień, przygotowaniu manuskryptu, wprowadzeniu korekt po recenzji oraz poprawek edytorskich, jak również odpowiedzi na recenzje. W publikacji jestem autorem wiodącym oraz korespondencyjnym, a mój wkład w powstanie pracy szacuję na 70%.

**H3. Jacenik D.**, Karagiannidis I., Beswick E.J. *Th2 cells inhibit growth of colon and pancreas cancers by promoting anti-tumorigenic responses from macrophages and eosinophils*. *British Journal of Cancer*. 2023. 128: 387 – 397. doi: 10.1038/s41416-022-02056-2.

IF<sub>2022</sub> = 8,836; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.; TOP 10% – CiteScore według Scopus

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu planu badań, przeprowadzeniu eksperymentów, opracowaniu danych, przygotowaniu manuskryptu, wprowadzeniu korekt po recenzji oraz poprawek edytorskich, jak również odpowiedzi na recenzje. W publikacji jestem autorem wiodącym, a mój wkład w powstanie pracy szacuję na 70%.

**H4. Kang H., Fichna J., Matlawska-Wasowska K., Jacenik D.** *The Expression pattern of adhesion G protein-coupled receptor F5 is related to cell adhesion and metastatic pathways in colorectal cancer – comprehensive study based on in silico analysis*. *Cells*. 2022. 11: 3876. doi: 10.3390/cells11233876.

IF<sub>2022</sub> = 6,040; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, przeprowadzeniu eksperymentów, opracowaniu danych, koordynowaniu pracy pozostałych współautorów, przygotowaniu manuskryptu, wprowadzeniu korekt po recenzji oraz poprawek edytorskich, jak również odpowiedzi na recenzje. W publikacji jestem autorem korespondencyjnym, a mój wkład w powstanie pracy szacuję na 45%.

**H5. Jacenic D.**, Lebish E.J., Beswick E.J. *MK2 promotes the development and progression of pancreatic neuroendocrine tumors mediated by macrophages and metabolomic factors*. International Journal of Molecular Sciences. 2022. 23: 13561. doi: 10.3390/ijms232113561.

IF<sub>2022</sub> = 5,562; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

Mój wkład w powstanie pracy polegał na udziale w przygotowaniu planu badań, przeprowadzeniu eksperymentów, opracowaniu danych, przygotowaniu manuskryptu, wprowadzeniu korekt po recenzji oraz poprawek edytorskich, jak również odpowiedzi na recenzje. W publikacji jestem autorem wiodącym, a mój wkład w powstanie pracy szacuję na 70%.

**H6. Said Abu Egal E. \***, **Jacenic D. \***, Soares H.P., Beswick E.J. *Translational challenges in pancreatic neuroendocrine tumor immunotherapy*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer. 2021. 1876: 188640. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188640.

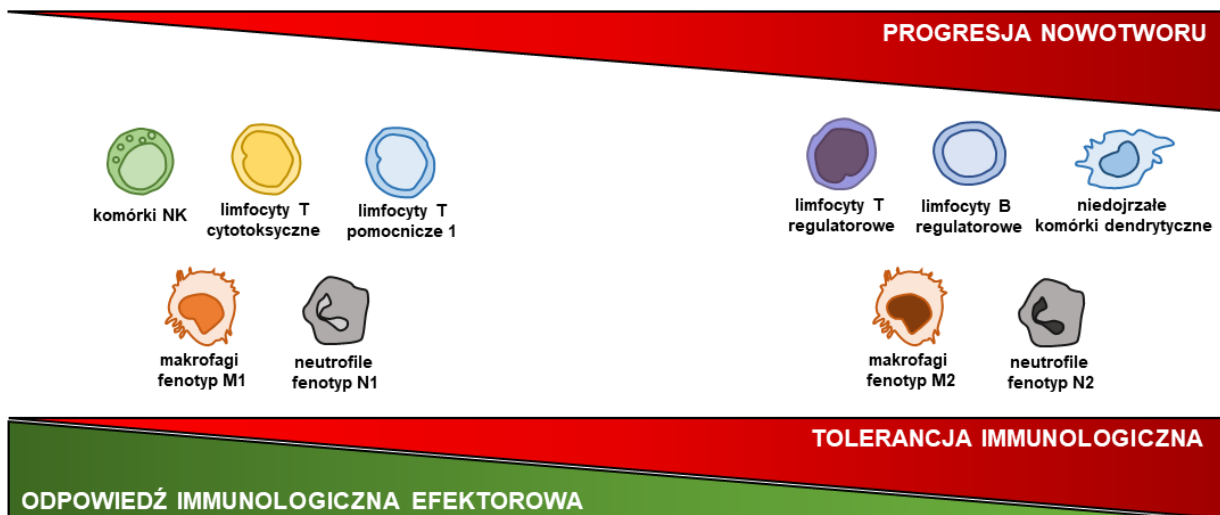
IF<sub>2021</sub> = 11.414; MEiN<sub>2021</sub> = 200 pkt.; TOP 10% – CiteScore według Scopus

Mój wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu wybranych zagadnień, przygotowaniu manuskryptu, wprowadzeniu korekt po recenzji oraz poprawek edytorskich, jak również odpowiedzi na recenzje. W publikacji jestem współautorem wiodącym\*, a mój wkład w powstanie pracy szacuję na 40%.

### 4.3. Omówienie wyników badań stanowiących osiągnięcie naukowe

Komunikacja pomiędzy komórkami nowotworowymi a środowiskiem je otaczającym, obejmującym między innymi fibroblasty, komórki mezenchymalne, komórki śródbłonna, adipocyty czy komórki immunologiczne bez wątpienia wpływa na rozwój nowotworu kontrolując liczne mechanizmy prowadzące do zahamowania lub osłabienia aktywności układu immunologicznego. Badania doświadczalne i kliniczne dostarczają wielu dowodów świadczących o tym, że mikrośrodowisko nowotworu charakteryzuje się specyficznym profilem komórek immunologicznych. Postuluje się, że komórki NK (*ang.* natural killers), limfocyty T cytotoksyczne, limfocyty T pomocnicze (Th, *ang.* T helper cells) 1, makrofagi oraz neutrofile wykazujące profil prozapalny – określane w literaturze fenotypem M1 w stosunku do makrofagów lub fenotypem N1 w stosunku do neutrofilii – uczestniczą aktywnie w eliminacji komórek nowotworowych, przez co określa się je mianem komórek efektorowych (**Rycina 1**). Jak pokazują dotychczasowe badania, intensywnie działające komórki efektorowe obserwuje się we wczesnych etapach nowotworzenia, a ich poziom w nowotworze jest pozytywnie

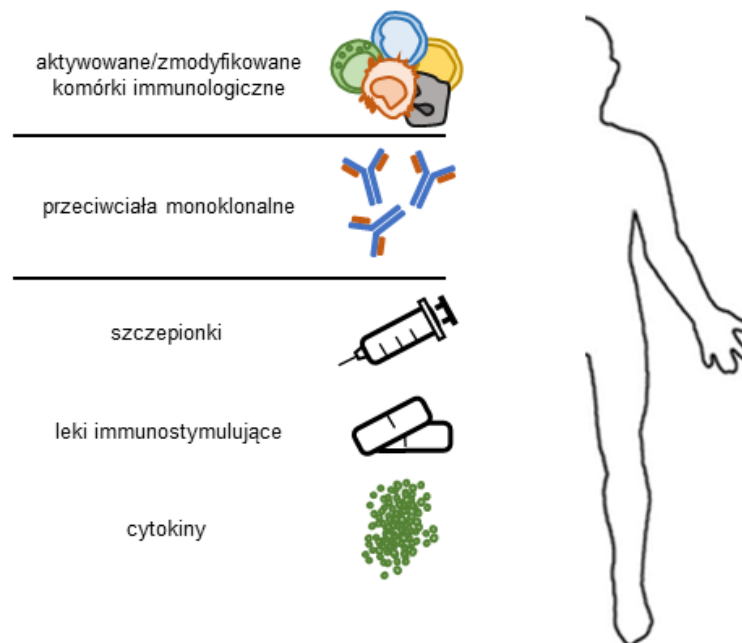
związany z czasem przeżycia pacjentów z nowotworami [1]. Udokumentowano, że pacjenci przyjmujący chemioterapię skojarzoną z terapią adoptywną wykorzystującą limfocyty T cytotoksyczne znacznie rzadziej charakteryzują się przerzutami oraz wykazują znacznie lepsze przeżycie wolne od choroby w porównaniu do grupy pacjentów kontrolnych. Z drugiej strony, zjawisko immunosupresji jest obserwowane w nowotworach aktywnie rozwijających się. Udowodniono, że w nowotworach tych dochodzi do akumulacji takich komórek immunologicznych jak limfocyty T regulatorowe (Treg, *ang.* regulatory T cells), limfocyty B regulatorowe (Breg, *ang.* regulatory B cells), niedojrzałe komórki dendrytyczne (DCs, *ang.* dendritic cells) czy makrofagi oraz neutrofile o fenotypie odpowiednio M2 oraz N2, które wspierają rozwój nowotworu (**Rycina 1**).



Rycina 1. Profil komórek immunologicznych w transformacji nowotworowej.

Należy jednak zaznaczyć, że podział makrofagów oraz neutrofilii na fenotyp komórek immunologicznych zapobiegający oraz sprzyjający rozwojowi nowotworu jest uproszczony i z całą pewnością niedoskonały w odniesieniu do szybko przystosowującego się mikrośrodowiska nowotworu, co pozostaje nie bez znaczenia dla monitorowania efektywności terapii przeciwnowotworowych w oparciu o profil immunologiczny nowotworu. Niemniej jednak, wykorzystanie komórek immunologicznych lub komponentów odpowiedzi immunologicznej w terapii przeciwnowotworowej wydaje się być istotnym podejściem terapeutycznym charakteryzującym się efektywnością u części pacjentów z nowotworami, ale również – jak pokazują badania – istnieją ograniczenia charakteryzujące to podejście, które wiążą się z działaniami niepożądanymi.

Immunoterapia obejmuje liczne możliwości w zależności od przyjętej strategii terapeutycznej (**Rycina 2**). Immunoterapia adoptywna opiera się na wybranych aktywowanych i/lub zmodyfikowanych komórkach immunologicznych, które poddawane są manipulacjom *in vitro*, a następnie podawane pacjentom. Immunoterapia wykorzystująca przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko specyficznym antygenom to jedno z najczęściej wykorzystywanych podejść terapeutycznych w onkologii. Kolejny rodzaj immunoterapii obejmuje szczepionki działające bezpośrednio na komórki nowotworowe. W praktyce klinicznej stosuje się szczepionkę zawierającą atenuowany wirus opryszczki pospolitej typu 1. Pomimo że wirus ten jest zdolny do niespecyficznego zakażenia zarówno komórek prawidłowych, jak i nowotworowych, to tylko komórki prawidłowe posiadają mechanizmy zdolne do zwalczania wirusa. Ponadto, w leczeniu nowotworów stosuje się szczepionkę BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), leki immunostymulujące obejmujące talidomid, lenalidomid, pomalidomid, imikwimod oraz cytokiny takie jak interleukina (IL, *ang.* interleukin) -2 oraz interferon (IFN, *ang.* interferon)  $\alpha$ .



*Rycina 2. Typy immunoterapii stosowanej u pacjentów z nowotworami.*

Pomimo licznych dowodów świadczących o kluczowym znaczeniu komórek immunologicznych oraz odpowiedzi immunologicznej modulowanej za ich pośrednictwem, immunoterapia skierowana do pacjentów z nowotworami charakteryzuje się ograniczoną efektywnością. W przypadku pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, takimi jak



nowotwory jelita grubego udowodniono, że efektywność immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (PD-1, *ang.* programmed death 1) jest zależna od statusu mechanizmu naprawy DNA, a konkretnie błędnie sparowanych zasad azotowych [2]. Warto zaznaczyć, że wśród inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej wyróżnia się nie tylko inhibitory PD-1 oraz jego liganda (PD-L1, *ang.* programmed death ligand 1), ale również antygeny 4 związanego z limfocytami T cytotoksycznymi (CTLA-4, *ang.* cytotoxic T cell antigen 4) oraz genu 3 aktywacji limfocytów (LAG-3, *ang.* lymphocyte activation gene 3). Immunoterapie z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej oparte o modulację aktywności wyżej wspomnianych czynników polegają na „uwolnieniu” odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do efektywniejszej eliminacji komórek nowotworowych. CTLA-4 oraz LAG-3 są receptorami, które odpowiadają za funkcję limfocytów T, a kliniczne zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko tym receptorom wzmacnia przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną u pacjentów [3-6]. Jak pokazują badania III fazy klinicznej, zastosowanie immunoterapii wykorzystującej przeciwciało skierowane przeciwko CTLA-4 w skojarzeniu z chemioterapią wpływa na poprawę czasu przeżycia i zmniejsza ryzyko progresji czerniaka w porównaniu do chemioterapii [7]. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień sygnalizujących, że immunoterapia angażująca CTLA-4 związana jest z rozprzestrzenieniem się nie tylko limfocytów efektorowych, ale również limfocytów Treg, które zdolne są do hamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [8-10].

Kolejnym istotnym podejściem w immunoterapii nowotworów jest zastosowanie IL-2, która w 1976 roku została opisana jako cytokina selektywnie pobudzająca wzrost limfocytów T [11]. Niemniej jednak, z klinicznego punktu widzenia, zbyt wysokie dawki IL-2 związane są z licznymi efektami ubocznymi, co wiąże się często z koniecznością hospitalizacji podczas prowadzenia immunoterapii [12]. Z drugiej strony, niskie dawki IL-2 prowadzą do stymulacji wzrostu limfocytów Treg, które hamują odpowiedź immunologiczną [12, 13]. Badania retrospektywne dostarczają dowodów, że immunoterapia z zastosowaniem wysokich dawek IL-2 prowadziła do remisji lub częściowej remisji choroby tylko w przypadku 20% pacjentów z nowotworami nerki włączonych do badania. Należy jednak zaznaczyć, że pacjenci z nowotworami nerki odpowiadający na terapię wysokimi dawkami IL-2 charakteryzowali się znacząco lepszym czasem przeżycia, wynoszącym ponad 200 miesięcy, w porównaniu do pacjentów nieodpowiadających lub częściowo odpowiadających na leczenie, których mediana przeżycia wynosiła odpowiednio 39,1 oraz 15,1 miesiąca [14]. Immunoterapia

z zastosowaniem IL-2 wydaje się być podejściem terapeutycznym, które może wpłynąć na przeprogramowanie immunosupresyjnego środowiska nowotworu, prowadząc tym samym do modulacji cytotoksycznej odpowiedzi immunologicznej oraz zahamowania proliferacji komórek nowotworowych prowadząc tym samym do zahamowania rozwoju nowotworu.

Terapia celowana – obok immunoterapii – jest podejściem, w którym upatruje się nie tylko efektywności w eliminowaniu komórek nowotworowych, ale również wysokiej specyficzności w działaniu. W podejściu tym stosuje się małe cząsteczki oraz przeciwciała monoklonalne, których celem są liczne receptory, kinazy czy białka zaangażowane w proces angiogenezy. Wyniki dotychczasowych badań podstawowych oraz klinicznych wykazały, że inhibicja sygnalizacji obejmującej czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *ang. vascular endothelial growth factor*) oraz jego receptory związana jest z poprawą wskaźników przeżycia u pacjentów z nowotworami. Należy zaznaczyć, że pacjenci z nowotworami żołądka, którym podano ramucirumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi 2 VEGF) charakteryzowali się dłuższym czasem przeżycia wynoszącym 6,5 miesiąca w porównaniu do grupy pacjentów z nowotworami żołądka, którzy otrzymywali placebo, a ich czas przeżycia wynosił 4,8 miesiąca [15]. Kolejny istotny przykład terapii celowanej odnosi się do inhibicji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *ang. epidermal growth factor receptor*), a efekt zastosowania specyficznych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko EGFR prowadzi do zahamowania proliferacji oraz zwiększonej apoptozy komórek nowotworowych, a także zmniejszenia unaczynienia nowotworu [16, 17]. Badania pokazują jednak, że terapia angażująca przeciwciało skierowane przeciwko EGFR jest skuteczna tylko w przypadku 10% pacjentów z nowotworami, co wydaje się być związane nie tylko z typem nowotworu, ale również ze statusem mutacji genów takich jak *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* oraz *PTEN* [18].

Zarówno immunoterapia, jak i terapia celowana stanowią istotną strategię w leczeniu nowotworów. Pomimo jednak nieustanego rozwoju wiedzy dotyczącej biologii nowotworów oraz postępu w leczeniu pacjentów z nowotworami, w dalszym ciągu istnieje potrzeba udoskonalenia obecnie stosowanych podejść terapeutycznych. W świetle przytoczonych danych literaturowych istotnym zatem staje się poprawa efektywności oraz poszukiwanie nowych, niepoznanych do tej pory lub słabo scharakteryzowanych podejść terapeutycznych.

*Celem prowadzonych badań była ocena skuteczności  
wybranych immunoterapii oraz terapii celowanych  
w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego.*

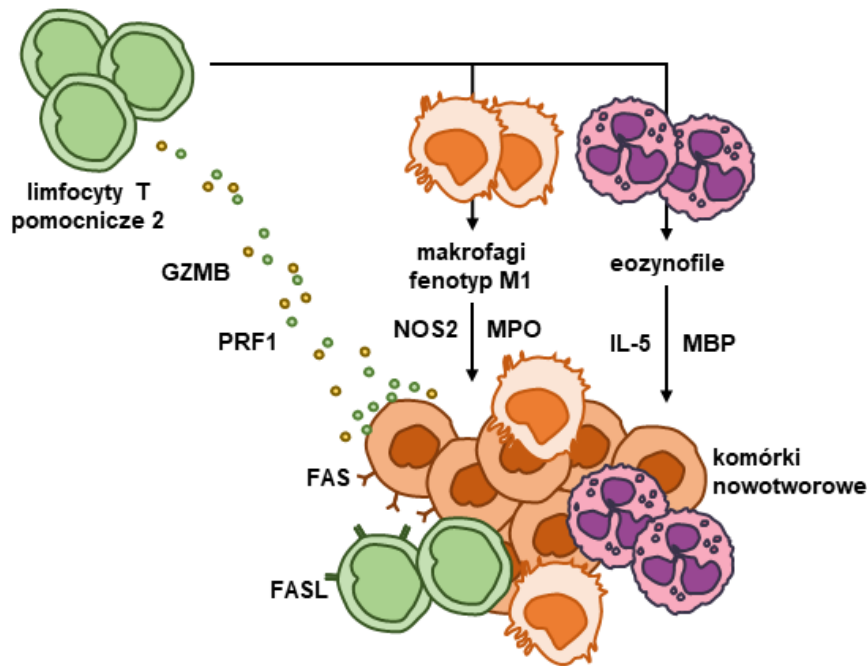
Układ odpornościowy wykorzystuje różne typy komórek immunologicznych do walki z nowotworem. Wiele badań koncentruje się na właściwościach limfocytów T, które zdolne są do rozpoznawania specyficznych antygenów obecnych na konkretnych komórkach. Funkcjonalnie, interakcja ta wydaje się być kluczowa w odniesieniu do komórek nowotworowych. Znaczenie odpowiedzi immunologicznej modulowanej przez limfocyty Th2 jest określone głównie w kontekście reakcji alergicznej. Rola tej populacji limfocytów została niewystarczająco przebadana w procesie transformacji nowotworowej, a w literaturze istnieją niejednoznacznie dowody określające znaczenie cytokin wydzielanych przez limfocyty Th2 w nowotworach. Wykazano, że cytokiny zaangażowane w odpowiedź immunologiczną limfocytów Th2, takie jak IL-4, IL-5 oraz IL-13 mogą wspierać odpowiedź przeciwnowotworową. Na przykład, IL-5 wpływa bezpośrednio na funkcję oraz migrację eozynofili, które działają silnie cytotoksycznie względem komórek nowotworowych [19]. Istnieją dowody świadczące o klinicznym potencjale IL-5 w leczeniu nowotworów, a udowodniono to wykorzystując myszy z nokautem genu *Il-5*, potwierdzając tym samym znaczenie IL-5 oraz eozynofili w mięsakach [20]. Wyniki badań nad znaczeniem limfocytów Th2 w nowotworach przewodu pokarmowego zostały przedstawione w pracy oryginalnej pt. „*Th2 cells inhibit growth of colon and pancreas cancers by promoting anti-tumorigenic responses from macrophages and eosinophils*” autorstwa Jacenik D., Karagiannidis I. oraz Beswick E.J. opublikowanej w British Journal of Cancer w 2023 roku (doi: 10.1038/s41416-022-02056-2). W poszukiwaniu roli odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez limfocyty Th2 w rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego użyte zostały mysie komórki nowotworowe trzustki – PK5L1940, komórki nowotworowe jelita grubego – BRAF oraz przeszczep allogeniczny. Warto zaznaczyć, że w badaniach zastosowane zostały komórki nowotworowe przewodu pokarmowego o różnym genotypie, obejmującym mutację genu *Kras* zidentyfikowaną w komórkach nowotworowych trzustki oraz mutację genu *Braf* zidentyfikowaną w komórkach nowotworowych jelita grubego. W omawianych badaniach użyto myszy z nokautem genu *Rag1*, które nie wytwarzają dojrzałych limfocytów T oraz B, co stworzyło idealny model badawczy do oceny znaczenia limfocytów w rozwoju

nowotworów przewodu pokarmowego, eliminując endogenny wpływ limfocytów T. Zwierzęta z indukowanymi nowotworami układu pokarmowego otrzymywały limfocyty Th2 podskórnice w okolicach guza. Dziewicze limfocyty T pozyskiwano ze śledziony myszy typu dzikiego przy użyciu separacji magnetycznej, a następnie różnicowano do limfocytów Th2 przy użyciu kulek opłaszczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko CD3 oraz CD28, jak również cytokin takich jak IL-2 i IL-4 oraz przeciwciał skierowanych przeciwko IFN- $\gamma$ . Badania *in vivo* udokumentowały, że transfer adoptywny limfocytów Th2 znacząco ogranicza rozwój nowotworów przewodu pokarmowego. Immunoterapia z zastosowaniem limfocytów Th2 prowadziła do spadku objętości guzów o 50% w porównaniu do guzów u myszy w grupie kontrolnej. Jak wykazano, nie tylko nowotwory przewodu pokarmowego myszy poddanych cotygodniowej immunoterapii z zastosowaniem limfocytów Th2, lecz również objętość guzów zwierząt, którym jednorazowo podano limfocyty Th2, uległa znacznemu zmniejszeniu. Wyniki te sugerują silne działanie przeciwnowotworowe tej populacji limfocytów oraz dowodzą, że limfocyty Th2 utrzymują się w mikrośrodkowisku nowotworu, co potwierdziły barwienia GATA-3 (*ang.* GATA binding protein 3) z zastosowaniem immunofluorescencji. GATA-3 jest czynnikiem transkrypcyjnym charakterystycznym dla limfocytów Th2 oraz czynnikiem determinującym fenotyp tej populacji limfocytów [21]. Celem dalszej charakterystyki działania limfocytów Th2 w nowotworach przewodu pokarmowego oceniono profil komórek immunologicznych zaangażowanych we wrodzoną odpowiedź immunologiczną. Prowadzone badania dowiodły, że proces przeprogramowania immunosupresyjnego środowiska nowotworów trzustki oraz jelita grubego – zależny od limfocytów Th2 – wydaje się być związany z działaniem makrofagów oraz eozynofili. Przy użyciu analiz na poziomie genomu oraz proteomu udokumentowano, że w mikrośrodkowisku nowotworów przewodu pokarmowego limfocyty Th2 nie tylko odpowiadają za akumulację makrofagów oraz eozynofili, ale prowadzą również do zwiększania ich aktywności, co określono poprzez analizę ekspresji głównego białka zasadowego (MBP, *ang.* major basic protein), mieloperoksydazy (MPO, *ang.* myeloperoxidase) oraz syntazy tlenku azotu (NOS2, *ang.* nitric oxide synthase 2), które zostały ocenione przy pomocy real-time PCR oraz barwień immunohistochemicznych z zastosowaniem przeciwciał znakowanych fluorescencyjnie. MBP jest białkiem wydzielanym przez eozynofile, a badania doświadczalne wskazują na jego silne działanie cytotoksyczne [22]. Wzmoczona produkcja MPO oraz NOS2 wskazuje natomiast na aktywację makrofagów w mikrośrodkowisku nowotworów przewodu pokarmowego, a dane literaturowe sugerują przeciwnowotworowe działanie MPO oraz NOS2 [23]. Należy zauważyć, że MPO może być wydzielane nie tylko przez makrofagi, ale również przez neutrofile, niemniej jednak

przeprowadzone profilowanie komórek immunologicznych ujawniło brak zmian poziomu ekspresji markerów charakterystycznych dla tej populacji komórek immunologicznych w nowotworach przewodu pokarmowego. Wyniki te wskazują na zaangażowanie eozynofili oraz makrofagów w hamowaniu rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego w sposób zależny od limfocytów Th2 oraz potrzebę dalszej weryfikacji mechanizmów na poziomie komórkowym oraz molekularnym opisanego zjawiska. Nowotwory przewodu pokarmowego pozyskane od myszy z nokautem genu *Rag1* poddane zostały, poza profilowaniem komórek immunologicznych, analizie ekspresji oraz wydzielania czynników litycznych oraz czynników związanych z apoptozą. Wykorzystując takie techniki jak real-time PCR oraz analizę multiplex dowiedziono, że nowotwory przewodu pokarmowego myszy traktowanych limfocytami Th2 charakteryzowały się nadekspresją oraz wzmożoną produkcją czynników litycznych oraz czynników związanych z apoptozą, takich jak granzym B (GZMB, *ang.* granzyme B), perforyna 1 (PRF1, *ang.* perforin-1), receptor śmierci FAS oraz jego ligand (FASL, *ang.* FAS ligand). Funkcjonalne znaczenie komunikacji limfocytów Th2 oraz eozynofili z komórkami nowotworowymi przewodu pokarmowego ujawniono stosując badania *in vitro* oraz *in vivo*. Wykazano, że w komórkach nowotworowych inkubowanych z limfocytami Th2 lub eozynofilami dochodzi do zwiększonej ekspresji aktywnych form kaspaz efektorowych, takich jak kaspaza 3/7 oraz nadprodukcji GZMB, których poziom określony został przy użyciu cytometrii przepływowej oraz analizy multiplex. Poza tym, w mediach pobranych z hodowli komórek nowotworowych oraz limfocytów Th2 udokumentowano podwyższone stężenie IL-5. Te istotne obserwacje zasugerowały związek pomiędzy limfocytami Th2 oraz eozynofilami w kontekście ich przeciwnowotworowego działania. W celu weryfikacji tej hipotezy badawczej, zwierzęta z nokautem genu *Rag1* z indukowanym nowotworem trzustki lub jelita grubego traktowane były rekombinowaną IL-5. Stosując to podejście dowiedziono, że IL-5 ma działanie przeciwnowotworowe, a jej podanie prowadzi do znacznego zmniejszenia objętości guzów. Cytokina ta pobudza nie tylko produkcję GZMB oraz FAS, ale jest również odpowiedzialna za akumulację eozynofili w nowotworach przewodu pokarmowego, co potwierdzono stosując barwienia immunohistochemiczne oraz przeciwciała znakowane fluorescencyjnie skierowane przeciwko SIGLEC-F (*ang.* sialic acid binding Ig-like lectin F), który jest głównym markerem eozynofili.

Podsumowując, przeprogramowanie mikrośrodowiska nowotworów przewodu pokarmowego zależne od limfocytów Th2 prowadzi do rekrutacji oraz aktywacji makrofagów oraz eozynofili, które zdolne są do wydzielania czynników litycznych oraz czynników związanych z apoptozą (**Rycina 3**). Co więcej, IL-5 wydaje się być istotną cytokiną przez

wydzielanie której limfocyty Th2 promują przeciwnowotworowe działanie eozynofili. Zdarzenia te prowadzą do zahamowania i regresji nowotworów przewodu pokarmowego i wskazują, że immunoterapia opierająca się o zastosowanie limfocytów Th2 może być użytecznym narzędziem w walce z nowotworami.



Rycina 3. Mechanizm działania limfocytów Th2 w nowotworach przewodu pokarmowego.

Modyfikacje genetyczne komórek immunologicznych mogą prowadzić do ich funkcjonalnych zmian, czego efektem może być wzmożona aktywność lub zmiana fenotypu komórek immunologicznych. Zdarzenia te są niezwykle istotne w odniesieniu do mikrośrodowiska nowotworu prowadząc do jego przeprogramowania, ujawnienia lub intensyfikacji procesów przeciwnowotworowych. W poszukiwaniu znaczenia specyficznych modyfikacji komórek immunologicznych mogących wpływać na proces rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego doprowadzono do identyfikacji kinazy białkowej 2 aktywowanej kinazami aktywowanymi mitogenami (MK2, *ang.* mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2) jako kluczowego modulatora odpowiedzi immunologicznej limfocytów T cytotoksycznych oraz makrofagów. MK2 jest kinazą serynowo-treoninową wpływającą na wiele procesów komórkowych takich jak regulacja cyklu komórkowego, regulacja transkrypcji, rearanżacja chromatyny czy odpowiedź na uszkodzenia DNA. Co więcej, badania wskazują, że MK2 warunkuje produkcję wielu cytokin takich jak IL-1, IL-6 czy czynnik martwicy

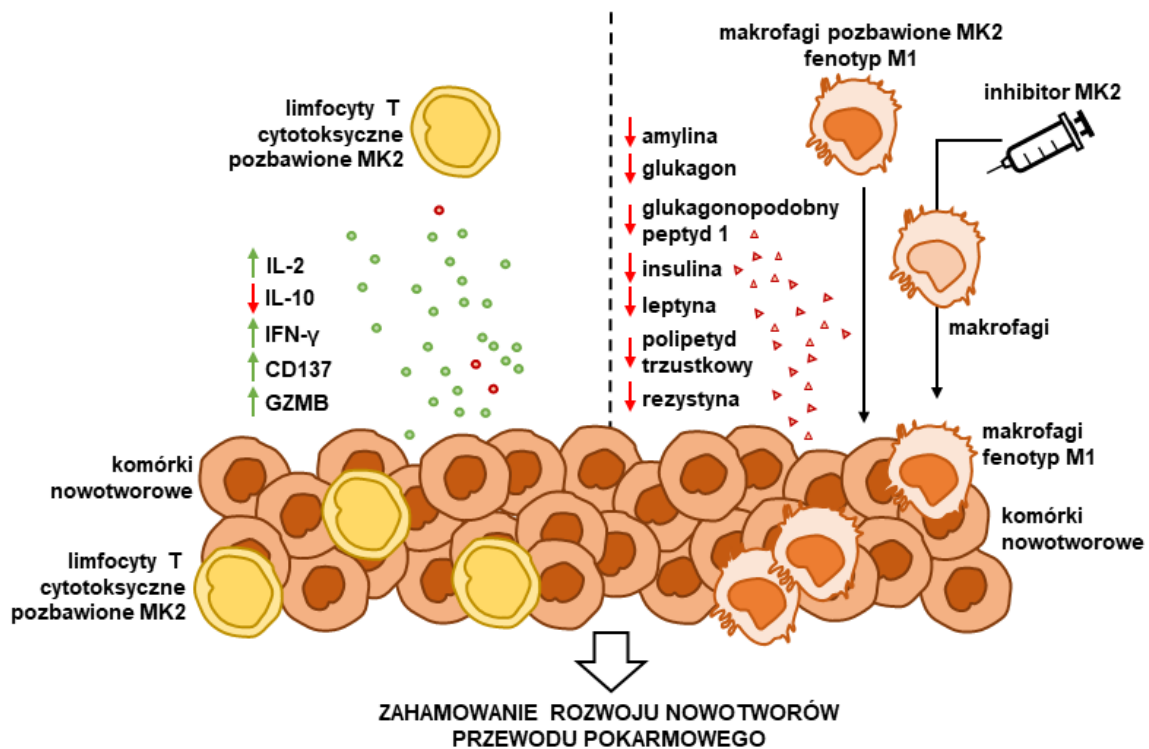
nowotworów (TNF- $\alpha$ , *ang.* tumor necrosis factor)  $\alpha$  oraz chemokin obejmujących między innymi białko chemotaktyczne monocytów 1 (MCP-1, *ang.* monocyte chemoattractant protein 1) oraz białka zapalne makrofagów (MIPs, *ang.* macrophage inflammatory proteins). Wielokierunkowe działanie MK2 zostało ujawnione w patofizjologii chorób człowieka, wśród których wyróżnia się choroby włóknieniowe, choroby serca oraz choroby nowotworowe, takie jak nowotwory głowy i szyi, piersi, jelita grubego oraz pęcherza moczowego [24-29]. Niemniej jednak brak jest jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy zaburzenia sygnalizacji obejmujące MK2 odpowiadają za komórkowo specyficzną regulację odpowiedzi immunologicznej w nowotworach przewodu pokarmowego. Pomimo braku bezpośrednich dowodów świadczących o znaczeniu MK2 dla limfocytów T dostępne badania sugerują, że p38 odpowiada za rekrutację oraz indukcję limfocytów efektorowych populacji cytotoksycznej oraz limfocytów T regulatorowych [30, 31]. Warto zaznaczyć, że p38 jest bezpośrednim regulatorem MK2, ale MK2 może również działać niezależnie od tej sygnalizacji [32]. W ramach prowadzonych badań dokonano oceny potencjału terapeutycznego MK2 w odpowiedzi immunologicznej indukowanej za pośrednictwem limfocytów T cytotoksycznych w mysim modelu nowotworów przewodu pokarmowego. Wyniki tych badań zostały przedstawione w pracy oryginalnej pt. „*MK2 drives progression of pancreas and colon cancers by suppressing CD8+ T cell cytotoxic function and is a potential immunotherapy target*” autorstwa Jacenik D., Lebish E.J. oraz Beswick E.J. opublikowanej w *Frontiers in Immunology* w 2023 roku (doi: [10.3389/fimmu.2023.1212100](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212100)). Badania *in vivo* prowadzono z wykorzystaniem myszy z nokautem genu *Rag1* oraz w mysich komórkach nowotworowych przewodu pokarmowego. Przy użyciu pierwotnych limfocytów T cytotoksycznych oraz metod takich jak real-time PCR, immunohistochemia oraz multiplex oceniono fenotyp tej populacji limfocytów T. Przeprowadzone badania *in vitro* dowiodły, że aktywowane limfocyty T cytotoksyczne pozbawione MK2 charakteryzują się nadekspresją czynników litycznych w porównaniu do aktywowanych limfocytów T cytotoksycznych typu dzikiego. Obserwacje *in vitro* potwierdzono w badaniach *in vivo* gdzie ujawniono, że transfer adocytywny limfocytów T cytotoksycznych pozbawionych MK2 u zwierząt z nowotworami przewodu pokarmowego prowadzi do zahamowania rozwoju tych nowotworów w porównaniu do myszy z nowotworami przewodu pokarmowego traktowanych limfocytami T cytotoksycznymi typu dzikiego oraz zwierząt nietraktowanych limfocytami T cytotoksycznymi. Obserwowany efekt współlistnieje z indukcją apoptozy, co potwierdza wzrost ekspresji FAS, FASL oraz kaspazy 3 w nowotworach przewodu pokarmowego myszy traktowanych limfocytami T cytotoksycznymi pozbawionymi MK2. Dalsza charakterystyka nowotworów pobranych od

myszki wykazała przeprogramowanie mikrośrodowiska nowotworów przewodu pokarmowego, co wyrażało się poprzez wzmożoną sekrecję CD137, GZMB, IL-2, IFN- $\gamma$  oraz spadek poziomu IL-10. Warto zauważyć, że czynniki takie jak IL-10 oraz transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  są intensywnie produkowane w rozwijających się nowotworach i wspierają rozwój nowotworu, a ich działanie związane jest z zaburzeniami funkcji komórek prezentujących antygen. Co więcej, immunosupresyjne sygnały mogą być wysyłane przez szereg wspomnianych już wcześniej komórek immunologicznych. Z klinicznego punktu widzenia wyciszona odpowiedź immunologiczna wiąże się ze złą prognozą oraz pogorszeniem wskaźników przeżycia u pacjentów z nowotworami [33]. Istnieją liczne dowody świadczące o tym, że pacjenci, u których obserwuje się akumulację limfocytów T cytotoksycznych w guzach nowotworowych wykazują poprawę wskaźników przeżycia, co wskazuje na protekcyjne działanie tej populacji limfocytów T [34, 35]. Przeprowadzone badania dostarczają istotnych dowodów świadczących o kluczowym znaczeniu MK2 w odpowiedzi immunologicznej indukowanej za pośrednictwem limfocytów T cytotoksycznych. MK2 wpływa nie tylko na regulację poziomu czynników litycznych, ale związana jest z modulacją produkcji IL-2 oraz IFN- $\gamma$ . Doniesienia literaturowe świadczą, że IL-2 jest cytokiną niezbędną do wzrostu i rozprzestrzeniania się limfocytów T, jak również odgrywa kluczową rolę w różnicowaniu i przeżyciu tych komórek immunologicznych [36, 37]. Biorąc pod uwagę przeprowadzone badania oraz omawiane wyżej doniesienia literaturowe można przypuszczać, że limfocyty T cytotoksyczne pozbawione MK2 promują sygnały sprzyjające rozwojowi limfocytów T tej populacji w mikrośrodowisku nowotworów przewodu pokarmowego. Ponadto, za pośrednictwem IFN- $\gamma$  mogą prowadzić do indukcji apoptozy oraz wpływać pośrednio na modulację funkcji komórek śródbłonna oraz innych komórek immunologicznych. Niemniej jednak przypuszczenia te powinny zostać zweryfikowane w dalszych badaniach. Podsumowując, w badaniach tych ujawniono, że kinaza MK2 jest odpowiedzialna za immunosupresję nowotworów przewodu pokarmowego, a ukierunkowana modyfikacja limfocytów T cytotoksycznych polegająca na pozbawianiu ich MK2 prowadzi do wzmożenia funkcji efektorowych limfocytów T cytotoksycznych oraz aktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej (**Rycina 4**).

Wśród nowotworów przewodu pokarmowego wyróżnia się nowotwory neuroendokrynne, które klasyfikuje się jako nowotwory rzadkie. Z klinicznego punktu widzenia nowotwory te dzieli się na funkcjonalne oraz niefunkcjonalne, a podział ten odnosi się do produkcji hormonów przez komórki nowotworowe lub jej braku. Nowotwory neuroendokrynne funkcjonalne produkują szerokie spektrum hormonów, wśród których



wyróżnia się między innymi insulinę, gastrynę, wazoaktywny polipeptyd jelitowy, glukagon oraz somatostatynę. Należy zaznaczyć, że ponad połowa diagnozowanych guzów neuroendokrynych zlokalizowana jest w przewodzie pokarmowym [38]. Nowotwory neuroendokryne przebiegają często bezobjawowo lub – jak w przypadku funkcjonalnych nowotworów neuroendokrynych – charakteryzują się objawami niespecyficznymi, co sprzyja zbyt późnemu postawieniu diagnozy, a w następstwie wiąże się ze złym rokowaniem. Z tego też względu koniecznym wydaje się podjęcie działań mających na celu poszukiwanie nowych oraz bardziej efektywnych podejść diagnostycznych i terapeutycznych.



Rycina 4. Znaczenie MK2 w modulacji odpowiedzi immunologicznej indukowanej za pośrednictwem limfocytów T cytotoksycznych oraz makrofagów w nowotworach przewodu pokarmowego.

Charakterystyka oraz wyzwania towarzyszące immunoterapii nowotworów neuroendokrynych zostały omówione w pracy przeglądowej pt. „*Translational challenges in pancreatic neuroendocrine tumor immunotherapy*” autorstwa Said Abu Egal E., Jacenik D., Soares H.P. oraz Beswick E.J. opublikowanej w *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer* w 2021 roku (doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188640). Natomiast przeprowadzone badania eksperymentalne doprowadziły do określenia roli MK2 w odpowiedzi immunologicznej indukowanej za pośrednictwem makrofagów. W pracy oryginalnej pt. „*MK2 promotes the development and progression of pancreatic neuroendocrine tumors mediated by*

*macrophages and metabolomic factors*” autorstwa Jacenik D., Lebish E.J. oraz Beswick E.J. opublikowanej w *International Journal of Molecular Sciences* w 2022 roku (doi: [10.3390/ijms232113561](https://doi.org/10.3390/ijms232113561)) udokumentowano wyniki badań dotyczące znaczenia MK2 w rozwoju nowotworów neuroendokrynych trzustki. Poszukując potencjału terapeutycznego MK2 wykorzystałem inhibitor MK2 oraz myszy transgeniczne z nowotworami neuroendokrynymi trzustki. Genom myszy transgenicznych Tg(RIP1-Tag)2Dh, tj. myszy *RipTag2* zawiera antygen T małpiego wirusa 40 (SV40 *ang.* simian virus), onkogen eksprymowany nad drugim promotorem szczurzej insuliny (RIP, *ang.* rat insulin 2 promoter) [39]. Myszy o tym genotypie rozwijają nowotwory neuroendokryne trzustki spontanicznie, a charakteryzuje się je jako nowotwory funkcjonalne. Badania na mysim modelu nowotworów neuroendokrynych trzustki wykazały, że zwierzęta traktowane inhibitorem MK2 charakteryzowały się poprawą wskaźnika przeżycia w porównaniu do nietraktowanych myszy transgenicznych *RipTag2*. W pracy tej dowiedziono, że inhibicja MK2 prowadzi do spadku masy guzów neuroendokrynych trzustki. Ponadto, w nowotworach neuroendokrynych trzustki pobranych od myszy traktowanych inhibitorem MK2 zaobserwowano akumulację makrofagów, o czym świadczył podwyższony poziom F4/80 – markera tej populacji komórek mieloidalnych. Co więcej, profilowanie ekspresji genów ujawniło, że inhibicja MK2 wzmacnia proces apoptozy komórek nowotworowych, a nowotwory neuroendokryne trzustki wykazują profil ekspresji odpowiadający fenotypowi M1, a nie fenotypowi M2 makrofagów. Kluczową rolę MK2 w modulacji progresji nowotworów neuroendokrynych trzustki potwierdzono poprzez ocenę sekretu obejmującego cytokiny oraz chemokiny, jak również czynniki metaboliczne. W literaturze brak jest dowodów, które świadczyłyby o związku MK2 z czynnikami metabolicznymi w procesie nowotworzenia. Niemniej jednak w przedstawionych badaniach udowodniono, że nowotwory neuroendokryne trzustki pobrane od myszy transgenicznych *RipTag2* wydzielają znacznie mniej czynników metabolicznych takich jak glukagon, glukagonopodobny peptyd 1, amylna, insulina, leptyna, polipeptyd trzustkowy i rezystyna. Wyniki tych badań sugerują wielokierunkowe działanie inhibitora MK2 w nowotworach neuroendokrynych trzustki oraz ujawniają istotną rolę MK2 w rozwoju oraz regulacji metabolizmu tych nowotworów. Celem dalszej oceny znaczenia MK2 w nowotworach neuroendokrynych podjęto się wyprowadzenia mysich pierwotnych komórek nowotworowych trzustki wykorzystując guzy neuroendokryne pobrane od transgenicznych myszy *RipTag2*. Pozyskanie pierwotnych komórek nowotworowych trzustki pozwoliło na weryfikację profilu wydzielania czynników metabolicznych *in vitro*, udowadniając tym samym tożsamy profil metaboliczny pierwotnych komórek nowotworowych trzustki oraz nowotworów

neuroendokrynych trzustki. Wyniki dotychczasowych badań traktujące o MK2 w nowotworach wskazywały na regulację odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez makrofagi [40, 41]. Niemniej jednak, w poszukiwaniu zależnej od MK2 oraz komórkowo specyficznej regulacji odpowiedzi immunologicznej analizie poddano makrofagi typu dzikiego oraz makrofagi pozbawione MK2. Warto zaznaczyć, że komórki pozyskiwano ze szpiku kostnego myszy, a następnie różnicowano do makrofagów używając medium zawierające czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów. Prowadzone badania *in vitro* dowiodły, że aktywowane makrofagi pozbawione MK2 manifestują się fenotypem M1, co potwierdzono analizując poziom IL-10 oraz IL-12 wydzielanych z aktywowanych makrofagów. Znaczenie funkcjonalne tej modyfikacji makrofagów zostało następnie udokumentowane w podejściu, w którym pierwotne komórki nowotworowe trzustki inkubowano z makrofagami typu dzikiego lub makrofagami pozbawionymi MK2. Ilościowa analiza poziomu aneksyny V przy pomocy cytometrii przepływowej ujawniła, że makrofagi pozbawione MK2 charakteryzują się znacznie wyższą cytotoksycznością względem pierwotnych komórek nowotworowych trzustki w porównaniu do makrofagów typu dzikiego. Wyniki te pozwoliły domniemywać o przeciwnowotworowym potencjale makrofagów pozbawionych MK2, co zweryfikowano w modelach *in vivo*. Oceny tej dokonano wykorzystując myszy transgeniczne *RipTag2* oraz myszy z nokautem genu *Rag1*, u których przeprowadzono przeszczep allogeniczny pierwotnych komórek nowotworowych trzustki. Wykorzystując transfer adoptywny makrofagów w tych dwóch modelach nowotworów neuroendokrynych trzustki dowiedziono, że makrofagi pozbawione MK2 odpowiedzialne były za poprawę wskaźnika przeżycia zwierząt oraz prowadziły do zahamowania rozwoju nowotworów neuroendokrynych trzustki. Należy zaznaczyć, że zmianom obserwowanym na poziomie makroskopowym towarzyszyły zmiany na poziomie molekularnym, a nowotwory neuroendokryne trzustki traktowane makrofagami pozbawionymi MK2 charakteryzowały się nadekspresją genów zaangażowanych w proces apoptozy oraz profilem ekspresji sugerującym akumulację makrofagów fenotypu M1. Co więcej, nowotwory neuroendokryne trzustki traktowane makrofagami pozbawionymi MK2 wydelały znacznie mniej cytokin prozapalnych oraz czynników metabolicznych, takich jak insulina, leptyna oraz rezystyna, a efektu takiego nie obserwowano u myszy traktowanych makrofagami typu dzikiego. Wyniki przeprowadzonych prac dowiodły, że MK2 wspiera rozwój nowotworów neuroendokrynych trzustki angażując odpowiedź immunologiczną makrofagów. Rezultaty tych prac sugerują, że terapia skierowana do pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi trzustki wykorzystująca modulację aktywności MK2 może być użytecznym podejściem w praktyce klinicznej.

Poszukując nowych bardziej efektywnych podejść terapeutycznych w nowotworach przewodu pokarmowego prowadzono badania mające na celu ocenę potencjału wykorzystania adhezyjnego receptora oddziałującego z białkami G F5 (ADGRF5, *ang.* adhesion G protein-coupled receptor F5) w terapii celowanej. Znaczenie kliniczne tego receptora zostało omówione w pracy przeglądowej pt. „The clinical relevance of the adhesion G protein-coupled receptor F5 for human diseases and cancers” autorstwa Jacenik D., Hikisz P., Beswick E.J. oraz Fichna J. opublikowanej w *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* w 2023 roku (doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166683). ADGRF5 jest receptorem siedmioprzęblonowym o typowej dla tych receptorów strukturze, zawierającej domenę odpowiedzialną za autoprotolizę oraz długi N koniec obejmujący wiele specyficznych domen. Dotychczasowe badania wykazały, że ADGRF5 jest obecny przede wszystkim w płucach oraz nerkach, gdzie wydaje się być zaangażowany w patofizjologię chorób obejmujących te narządy. Niemniej jednak wykazano, że aktywność ADGRF5 jest zaburzona w innych chorobach występujących u ludzi, obejmujących między innymi choroby metaboliczne oraz nowotwory. Należy podkreślić, że znaczenie ekspresji ADGRF5 oraz sygnalizacji modulowanej za pośrednictwem tego receptora w nowotworach jelita grubego jest słabo zbadane. Wyniki badań ujawniające znaczenie ADGRF5 w nowotworach jelita grubego zaprezentowano w pracy oryginalnej pt. „The Expression pattern of adhesion G protein-coupled receptor F5 is related to cell adhesion and metastatic pathways in colorectal cancer – comprehensive study based on in silico” autorstwa Kang H., Fichna J., Matlawska-Wasowska K. oraz Jacenik D., opublikowanej w *Cells* w 2022 roku (doi: 10.3390/cells11233876). Oceny *in silico* tego receptora, potencjalnie mogącego mieć zastosowanie w terapii celowanej, dokonano angażując bazy danych udostępnione przez Gene Expression Omnibus (GEO) oraz The Cancer Genome Atlas (TCGA), obejmujące odpowiednio 302 oraz 382 pacjentów oraz ich charakterystykę kliniczną. Przy użyciu trzech niezależnych kohort udostępnionych przez GEO udowodniono nadekspresję *ADGRF5* na poziomie mRNA w nowotworach jelita grubego w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast analiza ekspresji *ADGRF5* w kohorcie pacjentów pozyskanej z bazy TCGA ujawniła, że pacjenci w zaawansowanym stadium choroby wykazują nadekspresję *ADGRF5* na poziomie genomu w porównaniu do pacjentów z nowotworami jelita grubego w stadiach choroby mniej zaawansowanych. Ponadto, używając retrospektywnej oceny udowodniono, że pacjenci z nadekspresją *ADGRF5* charakteryzują się znacznie gorszym ogólnym współczynnikiem przeżycia oraz współczynnikiem przeżycia wolnym od choroby. Wykazano, że pacjenci z nowotworem jelita grubego z nadekspresją *ADGRF5* charakteryzują się wyższą medianą przeżycia odpowiadającą 34 miesiącom w porównaniu do pacjentów

z nowotworem jelita grubego z niższą ekspresją *ADGRF5*, których mediana przeżycia wynosi 22 miesiące. Poszukując potencjalnych mechanizmów współistniejących z nadekspresją *ADGRF5* w rozwijających się nowotworach jelita grubego zidentyfikowano geny pozytywnie oraz negatywnie korelujące z ekspresją *ADGRF5*. Do oceny ich funkcjonalnego znaczenia, geny korelujące z ekspresją *ADGRF5* przypisane zostały do szlaków sygnałowych przy użyciu narzędzi bioinformatycznych. Zabieg ten pozwolił na określenie, że *ADGRF5* może być istotny w regulacji adhezji komórkowej oraz szlaków zaangażowanych w inwazję oraz metastazę komórek nowotworowych. W literaturze określono wiele szlaków sygnałowych uczestniczących w przejściu mezenchymalno-epitelialnym, obejmujących między innymi receptory kinaz tyrozynowych czy szlak kinazy 3-fosfatidyloinozytolu (PI3K, *ang.* phosphatidylinositol 3-kinase) i kinazy AKT (*ang.* v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1) [42]. Szlak PI3K/AKT odpowiada za negatywną regulację genu kodującego E-kadherynę, tj. *CDH1* (*ang.* cadherin 1), który jest kluczowym regulatorem adhezji komórkowej oraz połączeń ścisłych [42, 43]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że ekspresja *ADGRF5* pozytywnie koreluje z genami uczestniczącymi w szlaku PI3K/AKT. Co więcej, ujawniono pozytywną korelację genu kodującego N-kadherynę, tj. *CDH2* (*ang.* cadherin 2), który jest markerem komórek mezenchymalnych. Co ciekawe, poszukując znaczenia genów korelujących negatywnie z ekspresją *ADGRF5* w nowotworach jelita grubego doprowadzono do identyfikacji szlaku sygnałowego związanego z rybosomami. Warto zaznaczyć, że dotychczasowe badania zwracają uwagę na zaburzenia w obrębie rybosomu w patofizjologii nowotworów przewodu pokarmowego [44]. Profil ekspresji *ADGRF5* koreluje nie tylko ze specyficznymi szlakami sygnałowymi, ale – jak udokumentowano – związany jest z poziomem akumulacji komórek immunologicznych w nowotworach jelita grubego. Analizy *in silico* doprowadziły do identyfikacji komórek dendrytycznych, makrofagów oraz neutrofilii jako populacji komórek immunologicznych, których poziom infiltracji pozytywnie koreluje z poziomem ekspresji *ADGRF5* w nowotworach jelita grubego.

Prowadzone badania dowiodły, że *ADGRF5* – którego ekspresja jest zaburzona oraz związana z rozwojem nowotworów jelita grubego – wydaje się być receptorem użytecznym w terapii celowanej. Badania *in silico* powinny być w następnej kolejności zweryfikowane w podejściu *in vitro* oraz *in vivo*, które pozwolą na lepsze zrozumienie roli *ADGRF5* w rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego.

#### 4.4. Podsumowanie oraz wnioski

Pomimo dostępnych oraz stosowanych w onkologii metod leczenia, ciągle istnieje potrzeba dalszego poszukiwania nowych oraz bardziej efektywnych podejść terapeutycznych. Przełomowe w tym ujęciu może okazać się podejście wykorzystujące odpowiedź immunologiczną gospodarza oraz terapię celowaną. W tych dwóch intensywnie rozwijanych strategiach upatruje się nie tylko wzmożonej efektywności, ale również wysokiej specyficzności, co może się przełożyć na zminimalizowanie efektów ubocznych leczenia. Przeprowadzone badania, zaprezentowane w ramach osiągnięcia naukowego pt. „*Immunoterapia i terapia celowana w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego*” dostarczyły przedklinicznych dowodów świadczących o potencjale wykorzystania zarówno immunoterapii obejmującej wybrane komórki immunologiczne, jak i terapii celowanej w nowotworach przewodu pokarmowego.

Wykorzystując mysie modele nowotworów przewodu pokarmowego, specyficzne oraz modyfikowane komórki immunologiczne wykazano, że immunoterapia angażująca:

- ✓ limfocyty Th2,
- ✓ modyfikowane limfocyty T cytotoksyczne pozbawione MK2,
- ✓ modyfikowane makrofagi pozbawione MK2

prowadzi do zahamowania rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego. W badaniach dowiedziono, że efekt ten jest związany z przeprogramowaniem układu immunologicznego mikrośrodowiska nowotworów oraz wzmożeniem procesów przeciwnowotworowych. Natomiast kompleksowe analizy *in silico* doprowadziły do identyfikacji ADGRF5 jako receptora istotnego w rozwoju nowotworów jelita grubego. Badania te sugerują, że ADGRF5 w przyszłości może stać się jednym z istotnych komponentów terapii celowanej w nowotworach przewodu pokarmowego.

## 4.5. Literatura

1. Ino, Y., et al., *Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer*. Br J Cancer, 2013. **108**(4): p. 914-23.
2. Le, D.T., et al., *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2509-20.
3. Previte, D.M., et al., *Lymphocyte Activation Gene-3 Maintains Mitochondrial and Metabolic Quiescence in Naive CD4(+) T Cells*. Cell Rep, 2019. **27**(1): p. 129-141.e4.
4. Yu, X., et al., *Characterization of a novel anti-human lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) antibody for cancer immunotherapy*. MAbs, 2019. **11**(6): p. 1139-1148.
5. Wang, C.J., et al., *CTLA-4 controls follicular helper T-cell differentiation by regulating the strength of CD28 engagement*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(2): p. 524-9.
6. Robert, C., et al., *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*. N Engl J Med, 2015. **372**(4): p. 320-30.
7. Robert, C., et al., *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2517-26.
8. Sandin, L.C., et al., *Local CTLA4 blockade effectively restrains experimental pancreatic adenocarcinoma growth in vivo*. Oncoimmunology, 2014. **3**(1): p. e27614.
9. Kavanagh, B., et al., *CTLA4 blockade expands FoxP3+ regulatory and activated effector CD4+ T cells in a dose-dependent fashion*. Blood, 2008. **112**(4): p. 1175-83.
10. Quezada, S.A., et al., *CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells*. J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 1935-45.
11. Morgan, D.A., F.W. Ruscetti, and R. Gallo, *Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows*. Science, 1976. **193**(4257): p. 1007-8.
12. Rosenberg, S.A., *IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer*. J Immunol, 2014. **192**(12): p. 5451-8.
13. Mitra, S. and W.J. Leonard, *Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: Mechanisms and strategies*. J Leukoc Biol, 2018. **103**(4): p. 643-655.
14. Klapper, J.A., et al., *High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006*. Cancer, 2008. **113**(2): p. 293-301.
15. Chung, H.C., et al., *Subgroup analysis of East Asian patients in REGARD: A phase III trial of ramucirumab and best supportive care for advanced gastric cancer*. Asia Pac J Clin Oncol, 2018. **14**(3): p. 204-209.
16. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 567-78.
17. Prewett, M.C., et al., *Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts*. Clin Cancer Res, 2002. **8**(5): p. 994-1003.
18. Bardelli, A. and S. Siena, *Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(7): p. 1254-61.
19. Jia, S., et al., *A role of eosinophils in mediating the anti-tumour effect of cryo-thermal treatment*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 13214.
20. Ikutani, M., et al., *Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity*. J Immunol, 2012. **188**(2): p. 703-13.
21. Zheng, W. and R.A. Flavell, *The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells*. Cell, 1997. **89**(4): p. 587-96.
22. Kubo, H., et al., *Cytotoxic properties of eosinophil granule major basic protein for tumor cells*. Int Arch Allergy Immunol, 1999. **118**(2-4): p. 426-8.
23. Karagiannidis, I., et al., *G-CSF and G-CSFR Induce a Pro-Tumorigenic Macrophage Phenotype to Promote Colon and Pancreas Tumor Growth*. Cancers (Basel), 2020. **12**(10).

24. Ray, A.L., et al., *Blockade of MK2 is protective in inflammation-associated colorectal cancer development*. Int J Cancer, 2016. **138**(3): p. 770-5.
25. Soni, S., et al., *MAPKAPK2 plays a crucial role in the progression of head and neck squamous cell carcinoma by regulating transcript stability*. J Exp Clin Cancer Res, 2019. **38**(1): p. 175.
26. Alspach, E., et al., *p38MAPK plays a crucial role in stromal-mediated tumorigenesis*. Cancer Discov, 2014. **4**(6): p. 716-29.
27. Kumar, B., et al., *p38 mitogen-activated protein kinase-driven MAPKAPK2 regulates invasion of bladder cancer by modulation of MMP-2 and MMP-9 activity*. Cancer Res, 2010. **70**(2): p. 832-41.
28. Shafiq, M., et al., *Inhibition of Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)-Activated Protein Kinase 2 (MK2) is Protective in Pulmonary Hypertension*. Hypertension, 2021. **77**(4): p. 1248-1259.
29. Liu, T., et al., *Lack of MK2 inhibits myofibroblast formation and exacerbates pulmonary fibrosis*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007. **37**(5): p. 507-17.
30. Ritprajak, P., et al., *Cell type-specific targeting dissociates the therapeutic from the adverse effects of protein kinase inhibition in allergic skin disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(23): p. 9089-94.
31. Hayakawa, M., et al., *Loss of Functionally Redundant p38 Isoforms in T Cells Enhances Regulatory T Cell Induction*. J Biol Chem, 2017. **292**(5): p. 1762-1772.
32. Strasser, S.D., et al., *Substrate-based kinase activity inference identifies MK2 as driver of colitis*. Integr Biol (Camb), 2019. **11**(7): p. 301-314.
33. Zhang, H., et al., *Poor Clinical Outcomes and Immuno-evasive Contexture in Intratumoral IL-10-Producing Macrophages Enriched Gastric Cancer Patients*. Ann Surg, 2022. **275**(4): p. e626-e635.
34. Mao, Y., et al., *The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0152500.
35. de Ruiter, E.J., et al., *The prognostic role of tumor infiltrating T-lymphocytes in squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and meta-analysis*. Oncoimmunology, 2017. **6**(11): p. e1356148.
36. Kalia, V., et al., *Prolonged interleukin-2 $\alpha$  expression on virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells favors terminal-effector differentiation in vivo*. Immunity, 2010. **32**(1): p. 91-103.
37. Pipkin, M.E., et al., *Interleukin-2 and inflammation induce distinct transcriptional programs that promote the differentiation of effector cytolytic T cells*. Immunity, 2010. **32**(1): p. 79-90.
38. Taal, B.G. and O. Visser, *Epidemiology of neuroendocrine tumours*. Neuroendocrinology, 2004. **80 Suppl 1**: p. 3-7.
39. Hanahan, D., *Heritable formation of pancreatic beta-cell tumours in transgenic mice expressing recombinant insulin/simian virus 40 oncogenes*. Nature, 1985. **315**(6015): p. 115-22.
40. Suarez-Lopez, L., et al., *MK2 contributes to tumor progression by promoting M2 macrophage polarization and tumor angiogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018. **115**(18): p. E4236-e4244.
41. Phinney, B.B., et al., *MK2 Regulates Macrophage Chemokine Activity and Recruitment to Promote Colon Tumor Growth*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1857.
42. Grille, S.J., et al., *The protein kinase Akt induces epithelial mesenchymal transition and promotes enhanced motility and invasiveness of squamous cell carcinoma lines*. Cancer Res, 2003. **63**(9): p. 2172-8.
43. Petrova, Y.I., L. Schecterson, and B.M. Gumbiner, *Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer*. Mol Biol Cell, 2016. **27**(21): p. 3233-3244.
44. Zou, D., et al., *Three functional variants were identified to affect RPS24 expression and significantly associated with risk of colorectal cancer*. Arch Toxicol, 2020. **94**(1): p. 295-303.



#### 4.6. Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Pracę magisterską pt. „*Ekspresja receptora GPR30 w nowotworach jelita grubego*” przygotowałem w Katedrze Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego. W latach 2014 – 2019, bezpośrednio po uzyskaniu tytułu magistra, prowadziłem badania w ramach Stacjonarnych Studiów Biochemiczno-Biofizycznych Uniwersytetu Łódzkiego, które doprowadziły do lepszego scharakteryzowania patofizjologii chorób zapalnych i czynnościowych jelit oraz pozwoliły na ocenę wybranych podejść terapeutycznych, głównie w modelach zwierzęcych chorób przewodu pokarmowego. Choroby zapalne oraz czynnościowe jelit są jednymi z najczęściej diagnozowanych chorób przewodu pokarmowego. Etiologia tych chorób jest w dalszym ciągu słabo poznana. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu wspomnianych patologii obserwuje się nie tylko nieustanny wzrost zachorowań na te jednostki chorobowe, ale i brak w pełni zadowalającego podejścia terapeutycznego charakteryzującego się utrzymaniem długotrwałej remisji. Głównym kierunkiem badań przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora było poznanie mechanizmów determinujących rozwój nieswoistych chorób zapalnych jelit, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorób czynnościowych jelit, obejmujących zespół jelita drażliwego. Jednym z istotniejszych osiągnięć było określenie związku pomiędzy sygnalizacją estrogenową a chorobami zapalnymi oraz czynnościowymi jelit. Przeprowadzone badania ujawniły istotną rolę receptorów estrogenów w jelicie, a poszukując ich znaczenia zidentyfikowałem receptor estrogenów oddziałujący z białkami G (GPER, *ang.* G protein-coupled estrogen receptor) jako silny regulator odpowiedzi immunologicznej. Znaczenie modulacji procesów zapalnych jest istotne nie tylko ze względów poznawczych, ale wyraźnie sugeruje również, że terapia mająca na celu regulację aktywności GPER może prowadzić do łagodzenia stanu zapalnego oraz remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Moje badania prowadzone w tym okresie koncentrowały się nie tylko na sygnalizacji estrogenowej, ale dotyczyły również między innymi układu opioidowego w przewodzie pokarmowym, znaczenia kwasów tłuszczowych oraz wybranych receptorów w przewodzie pokarmowym w kontekście zaburzeń ich sygnalizacji/ekspresji oraz potencjalnego wykorzystania w modulacji stanu zapalnego oraz czynności motorycznych jelit. Prace te prowadzono we współpracy Katedry Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego z zespołem prof. dr. hab. Jakuba Fichny z Zakładu Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wymiernym wynikiem tej współpracy było 10 prac opublikowanych w czasopiśmie

z listy JCR przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora. Warto zaznaczyć, że był to czas niezwykle istotny, podczas którego doskonaliłem swoje umiejętności naukowe oraz kompetencje miękkie w ramach licznych konferencji krajowych i międzynarodowych, warsztatów oraz spotkań naukowych.

Na prowadzone przeze mnie badania pozyskałem finansowanie z Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu PRELUDIUM; rolę kierownika projektu pełniłem w latach 2016 – 2019. Uzyskane w 2017 roku finansowanie z Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu ETIUDA pozwoliło mi na odbycie dziewięciomiesięcznego stażu naukowego w laboratorium kierowanym przez prof. Erica R. Prossnitza na Uniwersytecie Nowego Meksyku w Albuquerque, Nowy Meksyk, Stany Zjednoczone Ameryki. Podczas tego długoterminowego pobytu swoje działania koncentrowałem nie tylko na znaczeniu sygnalizacji estrogenowej w wybranych patologiach, ale angażowałem się również w liczne badania prowadzone we współpracy z innymi zespołami. Staż naukowy we wspomnianym ośrodku umożliwił mi nawiązanie współpracy z zespołem badawczym kierowanym przez prof. Ellen J. Beswick z Uniwersytetu Kentucky w Lexington, Kentucky, Stany Zjednoczone Ameryki oraz dr Ksenię Matławską-Wasowską z Uniwersytetu Alabama w Birmingham, Alabama, Stany Zjednoczone Ameryki.

Moje działania naukowe realizowane w okresie przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora, zostały wyróżnione przez Rektora Uniwersytetu Łódzkiego oraz Fundację Uniwersytetu Łódzkiego: w 2018 roku zostałem laureatem nagrody naukowej dla doktorantów w obszarze nauk przyrodniczych oraz nagrody naukowej za szczególne osiągnięcia w latach 2016 – 2017 w obszarze nauk przyrodniczych i geograficznych.

W czerwcu 2019 roku obroniłem rozprawę doktorską pt. „*Sygnalizacja estrogenowa w chorobach zapalnych jelit*”, która została uznana za wyróżniającą przez Komisję Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne. Ponadto, za swoją rozprawę doktorską otrzymałem rok później pierwszą nagrodę za najlepszą pracę doktorską dotyczącą szeroko rozumianej tematyki nieswoistych chorób zapalnych jelit w IV edycji konkursu im. profesora Witolda Bartnika Towarzystwa „J-elita”.

Lista rozdziałów w książkach opublikowanych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora:

**D1. Jacenic D.**, Cygankiewicz A.I., Krajewska W.M. 2017. *Risk factors in colorectal cancer* [w] Introduction to Gastrointestinal Disease Vol.2, [red. J. Fichna], Introduction to Gastrointestinal Disease, Springer, ISBN 978-3-319-59885-7, Vol 2: 113-128.

MEiN<sub>2021</sub> = 20 pkt., poziom I

**D2.** Cygankiewicz A.I., **Jacenic D.**, Krajewska W.M. 2017. *Pathogenesis of colorectal cancer* [w] Introduction to Gastrointestinal Disease Vol.2, [red. J. Fichna], Introduction to Gastrointestinal Disease, Springer, ISBN 978-3-319-59885-7, Vol 2: 105-112.

MEiN<sub>2021</sub> = 20 pkt., poziom I

Lista prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora:

**D3. Jacenic D.**, Cygankiewicz A.I., Mokrowiecka A., Małecka-Panas E., Fichna J., Krajewska W.M. *Sex- and age-related estrogen signaling alteration in inflammatory bowel diseases: modulatory role of estrogen receptors*. International Journal of Molecular Sciences. 2019. 20: 3175. doi: 10.3390/ijms20133175.

IF<sub>2019</sub> = 4,556; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**D4. Jacenic D.**, Zielińska M., Mokrowiecka A., Michlewska S., Małecka-Panas E., Kordek R., Fichna J., Krajewska W.M. *G protein-coupled estrogen receptor mediates anti-inflammatory action in Crohn's disease*. Scientific Reports. 2019. 9: 6749. doi: 10.1038/s41598-019-43233-3.

IF<sub>2019</sub> = 3,998; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.; TOP 10% – CiteScore według Scopus

**D5.** Zielinska M., Szymaszkiewicz A., Sałaga M., Zatorski H., Włodarczyk J., **Jacenic D.**, Kordek R., Krajewska W.M., Misicka A., Fichna J., Sacharczuk M. *High activity of the endogenous opioid system and acute but not chronic stress influence experimental colitis development in mice*. Journal of Physiology and Pharmacology. 2018. 69: 769-778. doi: 10.26402/jpp.2018.5.11.

IF<sub>2018</sub> = 2,544; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**D6.** Mosińska P., **Jacenic D.**, Sałaga M., Wasilewski A., Cygankiewicz A.I., Sibae A., Mokrowiecka A., Małecka-Panas E., Pintelon I., Storr M., Timmermans J.P., Krajewska W.M., Fichna J. *FABP4 blocker attenuates colonic hypomotility and modulates white adipose tissue-derived hormone levels in mouse models mimicking constipation-predominant IBS*. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018. 30: e13272. doi: 10.1111/nmo.13272.

IF<sub>2018</sub> = 3,803; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**D7.** **Jacenic D.**, Cygankiewicz A.I., Fichna J., Mokrowiecka A., Małecka-Panas E., Krajewska W.M. *Estrogen signaling deregulation related with local immune response modulation in irritable bowel syndrome*. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018. 471: 89-96. doi: 10.1016/j.mce.2017.07.036.

IF<sub>2018</sub> = 3,693; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**D8.** Włodarczyk M., Sobolewska-Włodarczyk A., Cygankiewicz A.I., **Jacenic D.**, Piechota-Polańczyk A., Stec-Michalska K., Krajewska W.M., Fichna J., Wiśniewska-Jarosińska M. *G protein-coupled receptor 30 (GPR30) expression pattern in inflammatory bowel disease patients suggests its key role in the inflammatory process. A preliminary study*. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2017. 26: 29-35. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.261.gpr.

IF<sub>2017</sub> = 1,964; MEiN<sub>2021</sub> = 40 pkt.

**D9.** Sałaga M., Mokrowiecka A., **Jacenic D.**, Cygankiewicz A.I., Małecka-Panas E., Kordek R., Krajewska W.M., Sobocinska M.K., Kamysz E., Fichna J. *Systemic administration of sialorphan attenuates experimental colitis in mice via interaction with mu and kappa opioid receptors*. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017. 11: 988-998. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx043.

IF<sub>2017</sub> = 6,637; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.; TOP 10% – CiteScore według Scopus

**D10.** Włodarczyk M., Sobolewska-Włodarczyk A., Cygankiewicz A.I., **Jacenic D.**, Krajewska W.M., Stec-Michalska K., Piechota-Polańczyk A., Wiśniewska-Jarosińska M., Fichna J. *G protein-coupled receptor 55 (GPR55) expresses differently in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017. 52: 711-715. doi: 10.1080/00365521.2017.1298834.

IF<sub>2017</sub> = 2,629; MEiN<sub>2021</sub> = 70 pkt.

**D11. Jacenic D.**, Cygankiewicz A.I., Krajewska W.M. *The G protein-coupled estrogen receptor as a modulator of neoplastic transformation*. Molecular and Cellular Endocrinology. 2016. 429: 10-18. doi: 10.1016/j.mce.2016.04.011.

IF<sub>2016</sub> = 3,754; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**D12.** Sałaga M., Blomster L.V., Piechota-Polańczyk A., Zielińska M., **Jacenic D.**, Cygankiewicz A.I., Krajewska W.M., Mikkelsen J.D., Fichna J. *Encenicline, an  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, reduces immune cell infiltration in the colon and improves experimental colitis in mice*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2016. 356: 157-69. doi: 10.1124/jpet.115.228205.

IF<sub>2016</sub> = 3,867; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**D13.** Zielińska M., Lewandowska U., Podsędek A., Cygankiewicz A.I., **Jacenic D.**, Sałaga M., Kordek R., Krajewska W.M., Fichna J. *Orally available extract from Brassica oleracea var. capitata rubra attenuates experimental colitis in mouse models of inflammatory bowel diseases*. Journal of Functional Foods. 2015. 17: 587-599. doi: 10.1016/j.jff.2015.05.046.

IF<sub>2015</sub> = 3,973; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**D14. Jacenic D.**, Cygankiewicz A.I. *Znaczenie receptora estrogenów oddziałującego z białkami G w fizjologii i patofizjologii*. Folia Medica Lodziensia, 2015. 42: 145–168.

**D15.** Cygankiewicz A.I., **Jacenic D.**, Krajewska W.M. *Receptor GPER - nowy gracz w sygnalizacji estrogenowej*. Postępy Biochemii. 2015. 61: 52-60.

MEiN<sub>2021</sub> = 70 pkt.

Liczba prac	Liczba rozdziałów w książkach	Sumaryczny IF	Sumaryczna liczba punktów MEiN
13	2	41,418	1320

IF zgodnie z rokiem publikacji. Punkty MEiN dla monografii naukowych według wykazu z dnia 22 lipca 2021 roku oraz dla czasopism naukowych według wykazu z dnia 1 grudnia 2021 roku.

Liczba cytowań prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora oraz liczba cytowań bez autocytowań wynosi odpowiednio 217 i 213 według Web of Science oraz 229 i 211 według Scopus na dzień 04.07.2023.

#### **4.7. Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia naukowego doktora**

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora kontynuowałem badania dotyczące patologii przewodu pokarmowego w obszarze odnoszącym się do stanu zapalnego jelit, zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego oraz w obszarze nowotworzenia przewodu pokarmowego. Uzyskane w 2019 roku finansowanie z Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu SONATINA pozwoliło mi na objęcie stanowiska adiunkta badawczego w Katedrze Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego oraz podjęcie badań mających na celu ocenę znaczenia ADGRF5 w stanach zapalnych oraz nowotworach jelita grubego. Wyjaśnienie roli tego adhezyjnego receptora związanego z błonami komórkowymi odbywa się we współpracy z prof. dr. hab. Krzysztofem Józwiakiem oraz dr. hab. Arturem Wnorowskim, prof. uczelni z Zakładu Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Zadania realizowane w ramach tej współpracy mają na celu identyfikację peptydów ADGRF5 zdolnych do aktywacji tego receptora. Warto zaznaczyć, że dotychczasowe wyniki badań pozwoliły na określenie sekwencji peptydów zdolnych do aktywacji ADGRF5 znacznie silniej niż peptyd typu dzikiego, a uzyskane wyniki są przedmiotem zgłoszenia do Centrum Transferu Technologii Uniwersytetu Łódzkiego oraz przygotowywanego wniosku do Urzędu Patentowego RP. Ponadto, pozyskane finansowanie umożliwiło mi odbycie w 2021 roku długoterminowego stażu naukowego na Uniwersytecie Utah w Salt Lake City, Utah, Stany Zjednoczone Ameryki w zespole kierowanym przez prof. Ellen J. Beswick oraz we współpracy z prof. Heloisa P. Soares. W okresie tym doskonaliłem swoje umiejętności oraz zgłębiałem wiedzę z zakresu immunologii przewodu pokarmowego oraz nowotworzenia.

Głównym kierunkiem rozwijanym przeze mnie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora było oraz nadal jest poszukiwanie mechanizmów zależnych od odpowiedzi immunologicznej w warunkowaniu rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego. Prowadzone przeze mnie badania prowadzą do projektowania nowych bardziej efektywnych podejść terapeutycznych opartych o odpowiedź immunologiczną w nowotworach przewodu pokarmowego, a w badaniach tych wykorzystuję szeroki wachlarz metodyczny, obejmujący modele *in vitro* oraz *in vivo*. Najważniejsze odkrycia dokonane przeze mnie i odnoszące się do

modulacji odpowiedzi immunologicznej w nowotworach przewodu pokarmowego przedstawione zostały w cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe będące podstawą niniejszego wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Badania, prowadzone we współpracy z prof. dr hab. Ewą Małecką-Wojcieszko oraz dr hab. Anną Mokrowiecką, prof. uczelni z Kliniki Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dotyczące znaczenia wybranych receptorów aktywowanych przez proteazy oraz receptorów purynergicznym ujawniły zaburzenia ich ekspresji u pacjentów z chorobą refluksową przełyku oraz przełykiem Barretta. Wyniki tych badań zostały zaprezentowane w postaci wystąpienia ustnego zatytułowanego „*The expression pattern of protease-activated receptor 2 and purinergic receptors: P2RX2 and P2RY2 in patients with GERD and Barrett's esophagus*” podczas międzynarodowej konferencji “Digestive Disease Week” odbywającej się w dniach 6 – 9 maja 2023 roku w Chicago, Illinois, Stany Zjednoczone Ameryki.

W obszarze moich zainteresowań badawczych nadal pozostają stany zapalne jelit. Badania prowadzone we współpracy z zespołem kierowanym przez prof. dr hab. Jakuba Fichnę z Zakładu Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dostarczyły licznych dowodów na zaangażowanie adipocytokin, receptorów siemioprzezłonowych czy receptorów opioidowych w chorobach zapalnych jelit oraz nowotworach jelit. Rezultatem tej współpracy jest 9 prac opublikowanych w czasopismach z listy JCR po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Nawiązana w 2019 roku współpraca z prof. Raquel Abalo z Uniwersytetu im. Rey Juan Carlos w Alcorcón, Hiszpania przyczyniła się do udoskonalenia moich umiejętności z zakresu analiz motoryki układu pokarmowego oraz doprowadziła do badań oceniających wpływ modyfikacji składników diety na oś mózgowo-jelitową (**praca O9**). Warto zaznaczyć, że moje badania po uzyskaniu stopnia naukowego doktora dotyczyły nie tylko chorób przewodu pokarmowego. Byłem zaangażowany między innymi w badania mające na celu ocenę potencjału przeciwnowotworowego dendrymerów karbokrzemowych zawierających ruten w białaczce (**praca O16**).

Moje badania zostały docenione w 2020 roku przez Dziekana Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, który przyznał mi nagrodę indywidualną pierwszego stopnia za wysoką aktywność w zakresie upowszechniania wyników badań w grupie 10% najlepszych czasopism z bazy JCR. Ponadto, moja praca naukowa została doceniona przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej, która przyznała mi w 2021 roku stypendium START – prestiżowe stypendium dla wybitnych młodych naukowców. Wyniki badań po

uzyskaniu stopnia naukowego doktora prezentowałem nie tylko w formie publikacji w czasopismach z listy JCR, ale również w formie ustnej na wielu międzynarodowych konferencjach oraz warsztatach odbywających się m.in. w Szwecji, Francji czy Stanach Zjednoczonych Ameryki.

W okresie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora odbyłem krótkoterminowy staż naukowy na Uniwersytecie im. Aldo Moro w Bari, Włochy pod kierunkiem prof. Mauro Civesa podczas którego rozwijałem swoje zainteresowania naukowe w obszarze immunologii oraz nowotworów neuroendokrynych. Aktywność naukową po uzyskaniu stopnia naukowego doktora wykazywałem również poprzez zaangażowanie w recenzowanie prac naukowych w czasopismach z listy JCR takich jak *BMC Cancer*, *Cancer Investigation*, *Clinical & Translational Medicine*, *Frontiers in Oncology*, *International Journal of Cancer*, *Journal of Inflammation Research*, *Molecular and Cellular Endocrinology*, *OncoTargets and Therapy*.

W 2022 roku otrzymałem Nagrodę Rektora Uniwersytetu Łódzkiego przyznaną za cykl publikacji pt. „*Wybrane receptory jądrowe oraz receptory oddziałujące z białkami G w patofizjologii chorób zapalnych i czynnościowych jelit*” oraz Nagrodę Rektora Uniwersytetu Łódzkiego przyznaną za indywidualny wkład w ewaluację jakości działalności naukowej 2017 – 2019.

Lista rozdziałów w książkach opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora:

**O1. Jacenik D.** 2020. *Gender-related differences and significance of gonadal hormones in irritable bowel syndrome* [w] *A Comprehensive Overview of Irritable Bowel Syndrome*, [red. J. Fichna], Academic Press, ISBN 978-0-12-821324-7, 69-84.

MEiN<sub>2021</sub> = 50 pkt., poziom II

**O2. Jacenik D.**, Zielińska M. 2020. *Irritable bowel syndrome and gut microbiota* [w] *A Comprehensive Overview of Irritable Bowel Syndrome*, [red. J. Fichna], Academic Press, ISBN 978-0-12-821324-7, 57-68.

MEiN<sub>2021</sub> = 50 pkt., poziom II

Lista prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:



**O3.** Hikisz P., **Jacenic D.** *Diet as a source of acrolein: molecular basis of aldehyde biological activity in diabetes and digestive system diseases.* International Journal of Molecular Sciences. 2023. 24: 6579. doi: 10.3390/ijms24076579.

IF<sub>2022</sub> = 5,562; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**O4.** Machelak W., Szczepaniak A., **Jacenic D.**, Zielińska M. *The role of GDF11 during inflammation – an overview.* Life Sciences. 2023. 322: 121650. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121650.

IF<sub>2022</sub> = 6,089; MEiN<sub>2021</sub> = 70 pkt.; TOP 10% – CiteScore według Scopus

**O5.** Hikisz P., **Jacenic D.** *The tobacco smoke component, acrolein, as a major culprit in lung diseases and respiratory cancers: molecular mechanisms of acrolein cytotoxic activity.* Cells. 2023. 12: 879. doi: 10.3390/cells12060879.

IF<sub>2022</sub> = 6,040; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**O6.** Mackiewicz T., **Jacenic D.**, Talar M., Fichna J. *The GPR35 expression pattern is associated with overall survival in male patients with colorectal cancer.* Pharmacological Reports. 2022. 74: 709-717. doi: 10.1007/s43440-022-00371-2.

IF<sub>2022</sub> = 4,411; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**O7.** **Jacenic D.**, Fichna J., Małecka-Panas E., Mokrowiecka A. *Protease-activated receptors - key regulators of inflammatory bowel diseases progression.* Journal of Inflammation Research. 2021. 14: 7487-7497. doi: 10.2147/JIR.S335502.

IF<sub>2021</sub> = 4,631; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**O8.** Zatorski H., Sałaga M., Zielińska M., Mokrowiecka A., **Jacenic D.**, Krajewska W.M., Małecka-Panas E., Fichna J. *Colonic inflammation induces changes in glucose levels through modulation of incretin system.* Pharmacological Reports. 2021. 73: 1670-1679. doi: 10.1007/s43440-021-00327-y.

IF<sub>2021</sub> = 3,919; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**O9.** **Jacenic D.**, Bagüés A., López-Gómez L., López-Tofiño Y., Iriando-DeHond A., Serra C., Banovcanová L., Gálvez-Robleño C., Fichna J., Del Castillo M.D., Uranga J.A., Abalo R. *Changes in fatty acid dietary profile affect the brain-gut axis functions*

*of healthy young adult rats in a sex-dependent manner.* Nutrients. 2021. 13: 1864. doi: 10.3390/nu13061864.

IF<sub>2021</sub> = 6,706; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.; TOP 10% – CiteScore według Scopus

**O10.** Krajewska J.B., Włodarczyk J., **Jacenic D.**, Kordek R., Taciak P., Szczepaniak R., Fichna J. *New class of anti-inflammatory therapeutics based on gold (III) complexes in intestinal inflammation – proof of concept based on in vitro and in vivo studies.* International Journal of Molecular Sciences. 2021. 22: 3121. doi: 10.3390/ijms22063121.

IF<sub>2021</sub> = 6,208; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**O11.** Fabisiak A., Fabisiak N., Mokrowiecka A., Malecka-Panas E., **Jacenic D.**, Kordek R., Zielińska M., Kieć-Kononowicz K., Fichna J. *Novel selective agonist of GPR18, PSB-KK-1415 exerts potent anti-inflammatory and anti-nociceptive activities in animal models of intestinal inflammation and inflammatory pain.* Neurogastroenterology & Motility. 2021. 33: e14003. doi: 10.1111/nmo.14003.

IF<sub>2021</sub> = 3,960; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**O12.** Karagiannidis I., Jerman S.J., **Jacenic D.**, Phinney B.B., Yao R., Prossnitz E.R., Beswick E.J. *G-CSF and G-CSFR modulate CD4 and CD8 T cell responses to promote colon tumor growth and are potential therapeutic targets.* Frontiers in Immunology. 2020. 11: 1885. doi: 10.3389/fimmu.2020.01885.

IF<sub>2020</sub> = 7,561; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**O13.** Karagiannidis I., de Santana Van Vilet E., Said Abu Egal E., Phinney B.B., **Jacenic D.**, Prossnitz E.R., Beswick E.J. *G-CSF and G-CSFR induce a pro-tumorigenic macrophage phenotype to promote colon and pancreas tumor growth.* Cancers (Basel). 2020. 12: 2868. doi: 10.3390/cancers12102868.

IF<sub>2020</sub> = 6,639; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**O14.** Zielińska M., Szymaszkiewicz A., **Jacenic D.**, Schodel L., Sałaga M., Zatorski H., Kordek R., Becker C., Krajewska W.M., Fichna J. *Cyclic derivative of morphiceptin Dmt-cyclo-(D-Lys-Phe-D-Pro-Asp)-NH<sub>2</sub>(P-317), a mixed agonist of MOP and KOP opioid receptors, exerts anti-inflammatory and anti-tumor activity in colitis and colitis-*

*associated colorectal cancer in mice*. European Journal of Pharmacology. 2020. 885: 173463. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173463.

IF<sub>2020</sub> = 4,432; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**O15. Jacenic D.**, Krajewska W.M. *Significance of G protein-coupled estrogen receptor in the pathophysiology of irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases and colorectal cancer*. Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2020. 11: 390. doi: 10.3389/fendo.2020.00390.

IF<sub>2020</sub> = 5,555; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**O16.** Michlewska S., Ionov M., Szwed A., Rogalska A., Sanz Del Olmo N., Ortega P., Denel M., **Jacenic D.**, Shcharbin D., de la Mata F.J., Bryszewska M. *Ruthenium dendrimers against human lymphoblastic leukemia 1301 cells*. International Journal of Molecular Sciences. 2020. 21: 4119. doi: 10.3390/ijms21114119.

IF<sub>2020</sub> = 5,924; MEiN<sub>2021</sub> = 140 pkt.

**O17. Jacenic D.**, Zielińska M., Michlewska S., Fichna J., Krajewska W.M. *Visualization of estrogen receptors in colons of mice with TNBS-induced Crohn's Disease using immunofluorescence*. Journal of Visualized Experiment. 2020. 157: e60813. doi: 10.3791/60813.

IF<sub>2020</sub> = 1,355; MEiN<sub>2021</sub> = 70 pkt.

**O18. Jacenic D.**, Fichna J. *Chemerin in immune response and gastrointestinal pathophysiology*. Clinica Chimica Acta. 2020. 504: 146-153. doi: 10.1016/j.cca.2020.02.008.

IF<sub>2020</sub> = 3,786; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

**O19. Jacenic D.**, Beswick E.J., Krajewska W.M., Prossnitz E.R. *G protein-coupled estrogen receptor in colon function, immune regulation and carcinogenesis*. World Journal of Gastroenterology. 2019. 25: 4092-4104. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4092.

IF<sub>2019</sub> = 3,665; MEiN<sub>2021</sub> = 100 pkt.

Liczba prac z listy JCR	Liczba rozdziałów w książkach	Sumaryczny IF	Sumaryczna liczba punktów MEiN
17	2	86,443	2100

*IF zgodnie z rokiem publikacji. Punkty MEiN dla monografii naukowych według wykazu z dnia 22 lipca 2021 roku oraz dla czasopism naukowych według wykazu z dnia 1 grudnia 2021 roku.*

Liczba cytowań prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora oraz liczba cytowań bez autocytowań wynosi odpowiednio 110 i 109 według Web of Science oraz 124 i 122 według Scopus na dzień 04.07.2023.

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

Prowadzona przeze mnie działalność naukowa odnosiła oraz odnosi się do pracy nie tylko w macierzystej jednostce naukowej Uniwersytetu Łódzkiego, ale związana jest też z aktywnością naukową prowadzoną na uczelniach w Europie oraz Stanach Zjednoczonych Ameryki, jak również w innych instytucjach naukowo-badawczych w Polsce.

W 2018 roku, przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk biologicznych, odbyłem dziewięciomiesięczny staż naukowy w laboratorium kierowanym przez prof. Erica R. Prossnita na Uniwersytecie Nowego Meksyku, Albuquerque, Nowy Meksyk, Stany Zjednoczone Ameryki. Staż w zagranicznej jednostce naukowej odbyłem w ramach stypendium doktorskiego finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki pozyskanego w ramach konkursu ETIUDA. Podczas realizacji stażu naukowego brałem udział m.in. w scharakteryzowaniu znaczenia czynnika stymulującego tworzenie granulocytów oraz jego receptora w regulacji progresji nowotworów trzustki oraz jelita grubego w sposób zależny od mikrośrodowiska nowotworu angażującej odpowiedź immunologiczną limfocytów (**praca O12**) oraz makrofagów (**praca O13**). Prowadzone podczas stażu badania koncentrowały się również na zagadnieniu rozwijanym przeze mnie w pracach naukowych realizowanych w ramach doktoratu i doprowadziły do wykazania, że receptor estrogenów związany z błonami komórkowymi jest istotny zarówno dla odpowiedzi immunologicznej, jak i wpływa na proces nowotworzenia (**praca O19**). Zrealizowane w czasie mojego pobytu naukowego prace

doprowadziły do udokumentowania znaczenia GPER w odpowiedzi immunologicznej modulowanej przez makrofagi w procesie rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego. W badaniach tych wykazałem, że makrofagi z nokautem genu *Gper* wykazują prozapalny oraz przeciwnowotworowy fenotyp, który zależny jest od płci. Warto zaznaczyć, że realizując postawione w projekcie cele wykorzystywałem szereg podejść *in vitro* oraz *in vivo*, które z całą pewnością udoskonaliły mój warsztat badawczy. Co więcej, wymiernym rezultatem tej trwającej do dnia dzisiejszego współpracy pomiędzy mną a zespołem kierowanym przez prof. Erica R. Prossnitza jest wystąpienie ustne pt. „*G protein-coupled estrogen receptor regulates colon and pancreas cancer progression in a macrophage and sex-dependent manner*”, które wygłosiłem w ramach międzynarodowej konferencji “13<sup>th</sup> International Meeting on Rapid Responses to Steroid Hormones” odbywającej się w dniach 20 – 23 września 2022 roku w Paryżu, Francja.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, w 2019 roku odbyłem sześciotygodniowy staż naukowy w laboratorium kierowanym przez prof. Raquel Abalo na Uniwersytecie im. Rey Juan Carlos w Alcorcón, Hiszpania. Celem pobytu w tej jednostce naukowej było poznanie metod analiz motoryki układu pokarmowego *in vivo*. Prowadzone podczas stażu naukowego badania nie tylko pozwoliły mi na opanowanie nowych technik badawczych, ale doprowadziły do wspólnych badań mających na celu ocenę wpływu diety o różnym profilu kwasów tłuszczowych na oś mózgowo-jelitową. Przeprowadzone badania ujawniły, że zmiany w diecie obejmujące wzrost ilości kwasów tłuszczowych, takich jak wielonienasycone kwasy tłuszczowe  $\omega$ -6, związane są z zaburzeniami osi mózgowo-jelitowej, a ryzyko ich rozwoju jest znacznie wyższe u samic niż u samców (**praca O9**). Wyniki tych badań stały się podstawą pracy naukowej oraz zostały zaprezentowane na międzynarodowej konferencji „4<sup>th</sup> Meeting of the Federation of Neurogastroenterology & Motility” pt. „*Diet composition of fiber and fatty acids alter the rat gastrointestinal tract functions and behavior in a sex-dependent manner*” odbywającej się w dniach 25 – 28 marca 2020 roku w Adelaide, Australia.

W 2019 roku, w ramach finansowania pozyskanego z Narodowego Centrum Nauki w konkursie SONATINA, podjąłem pracę naukową na stanowisku typu *post-doc* na Uniwersytecie Utah w Salt Lake City, Utah, Stany Zjednoczone Ameryki. Badania naukowe prowadzone w laboratorium pod kierunkiem prof. Ellen J. Beswick oraz we współpracy z prof. Heloisa P. Soares. koncentrowały się na przedklinicznej weryfikacji efektywności nowych podejść terapeutycznych wykorzystujących komórki immunologiczne w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego. Ten roczny pobyt naukowy stanowił istotny etap mojej kariery zawodowej oraz doprowadził do istotnych odkryć traktujących o komórkowo specyficznej

odpowiedzi immunologicznej w nowotworach trzustki oraz jelita grubego (**praca H1, praca H3** oraz **praca H5**). Postawione oraz zrealizowane cele badawcze doprowadziły do identyfikacji limfocytów Th2 jako populacji komórek immunologicznych, które działają silnie cytotoksycznie względem komórek nowotworowych trzustki oraz jelita grubego. Co więcej, w prowadzonych badaniach ujawniłem znaczenie MK2 w regulacji funkcji oraz aktywności limfocytów T cytotoksycznych. MK2 wydaje się być kluczowym modulatorem progresji nowotworów, a rezultaty prowadzonych prac doprowadziły do identyfikacji komórkowego mechanizmu akcji tej kinazy w nowotworach przewodu pokarmowego. Wykorzystując podejście *in vitro* oraz *in vivo* ujawniłem, że MK2 wpływa na odpowiedź immunologiczną modulowaną za pośrednictwem makrofagów, jak również wpływa na regulację czynników metabolicznych w nowotworach neuroendokrynnych trzustki. Wymiernym rezultatem współpracy z prof. Ellen J. Beswick oraz prof. Heloisa P. Soares jest wystąpienie ustne pt. „*The MAP kinase-activated protein kinase 2 promotes the development and progression of pancreatic neuroendocrine tumors involving action mediated by macrophages*”, które wygłosiłem w ramach międzynarodowej konferencji “14<sup>th</sup> Annual Multidisciplinary Neuroendocrine Tumor Medical Virtual Symposium of the North American Neuroendocrine Tumor Society” odbywającej się wirtualnie w dniach 4 – 6 listopada 2021 roku. Warto zaznaczyć, że Komitet Organizacyjny wyróżnił moje wystąpienie, które znalazło się w gronie sześciu najwyższej ocenionych wystąpień ustnych „Six Top-Rated Young Investigators’ Oral Presentations”.

Kierunek badawczy dotyczący nowotworów neuroendokrynnych był przeze mnie rozwijany również po powrocie do kraju, gdzie zaangażowałem się w działania „European Neuroendocrine Tumor Society”. W 2022 roku wybrano mnie do uczestnictwa w „NextGEN European Neuroendocrine Tumor Society Scientific Workshop” – warsztatach dla młodych naukowców, rozwijających umiejętności w obszarze przygotowywania i ustnej prezentacji projektu badań naukowych przed panelem eksperckim. Podczas warsztatów, odbywających się w dniach 7 – 8 października 2022 roku w Uppsala, Szwecja, zaprezentowałem zagadnienie pt. „*Impact of MK2 on pancreatic neuroendocrine tumor microenvironment*”. W roku 2022 odbyłem również sześciotygodniowy staż naukowy na Uniwersytecie im. Aldo Moro w Bari, Włochy pod kierunkiem prof. Mauro Civesa, którego celem było podniesienie kwalifikacji oraz poszerzenie wiedzy z zakresu immunologii nowotworów neuroendokrynnych. Pobyt ten umożliwił mi nawiązanie kontaktu ze środowiskiem naukowym zajmującym się patogenezą nowotworów neuroendokrynnych.

Ponadto, w listopadzie 2022 roku podjąłem dodatkowe zatrudnienie w niepełnym wymiarze czasu pracy w MOLECURE S.A. w Jednostce Wczesnych Badań Przesiewowych Wydziału Biologii na stanowisku lidera grupy. MOLECURE S.A. prowadzi działalność badawczo-rozwojową (B+R) ukierunkowaną na odkrycie i rozwój nowych leków małocząsteczkowych do zastosowania w terapii chorób o największej potrzebie klinicznej, takich jak choroby nowotworowe, zapalne oraz włóknieniowe. W ramach prowadzonych działań w MOLECURE S.A. koordynuję oraz jestem zaangażowany w badania przesiewowe inhibitorów proteaz oraz związków małocząsteczkowych, które oddziałują bezpośrednio z mRNA kodującymi białka odpowiedzialne za rozwój wielu chorób. Zdobywane przeze mnie doświadczenie w praktycznym zastosowaniu wyników badań w firmie biotechnologicznej nie tylko doprowadziło do rozwoju moich kompetencji w zakresie aplikacyjnego aspektu prowadzenia działalności naukowej, ale również przyczyniło się do podejmowania szeregu działań w zakresie B+R.

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

W ramach działalności dydaktycznej prowadziłem zajęcia laboratoryjne oraz konwersatoria dla studentów I oraz II stopnia kierunku Biologia oraz Mikrobiologia, obejmujące zajęcia z Biochemii, Biochemii klinicznej, Biochemii klinicznej i analitycznej oraz Biochemii procesów fizjopatologicznych na Uniwersytecie Łódzkim. Moje doświadczenie dydaktyczne odnosi się do macierzystej jednostki naukowej, jak również związane było z prowadzeniem zajęć laboratoryjnych oraz teoretycznych z Biochemii dla studentów kierunku lekarskiego na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi w 2019 roku.

W dotychczasowej karierze naukowej byłem bezpośrednim opiekunem ośmiu prac magisterskich oraz jednej pracy licencjackiej. Od 2022 roku jestem promotorem pomocniczym mgr Weroniki Machelak, która realizuje doktorat w Międzynarodowej Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W ramach doktoratu prowadzone są badania, których celem jest ocena znaczenia czynnika różnicowania wzrostu (GDF, ang. *growth differentiation factor*) 11 w przebiegu chorób przewodu pokarmowego, a promotorem pracy doktorskiej jest dr hab. Marta Zielińska, prof. uczelni. W latach 2015 – 2017 byłem opiekunem trzech studentów – z Serbii, Austrii oraz Szwajcarii – odbywających praktyki w Katedrze

Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego z ramienia IAESTE (międzynarodowej organizacji prowadzącej program wymiany zagranicznych praktyk zawodowych dla studentów).

W latach 2015 – 2018 brałem aktywny udział w projekcie Uniwersytetu Łódzkiego „Uniwersytet zawsze otwarty”, w ramach którego przygotowałem i prowadziłem zajęcia teoretyczne połączone z zajęciami praktycznymi dotyczącymi różnych aspektów biochemii dla młodzieży w wieku szkolnym. Swoje zaangażowanie w popularyzację nauki wykazywałem poprzez aktywne uczestnictwo w imprezach cyklicznych, takich jak Festiwal Nauki, Techniki i Sztuki, Piknik Wiedzy i Nauki Uniwersytetu Łódzkiego oraz Noc Biologów na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego.

Doświadczenie w działalności dydaktycznej oraz organizacyjnej zdobyłem również podczas staży naukowych, a w szczególności podczas pobytu na Uniwersytecie Utah w Salt Lake City, Utah, Stany Zjednoczone Ameryki, gdzie odpowiadałem za szkolenie nowych członków zespołu. Wprowadzenie do stosowanych w laboratorium technik obejmowało, między innymi, izolację oraz hodowlę pierwotnych komórek immunologicznych, przeszczep allogeniczny komórek nowotworowych, transfer adoptywny komórek immunologicznych oraz liczne techniki biologii molekularnej, takie jak real-time PCR.

Prowadzone przeze mnie projekty badawcze finansowane przez Narodowe Centrum Nauki pozyskane w konkursie PRELUDIUM oraz SONATINA pozwoliły mi na zgromadzenie doświadczenia organizacyjnego w realizacji postawionych celów badawczych oraz efektywnym zarządzaniu zasobami finansowymi oraz ludzkimi. Doświadczenie organizacyjne zdobywałem również w obrębie działalności organów Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego: w 2020 roku zostałem wybrany jako przedstawiciel adiunktów do Rady Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego na lata 2020 – 2024.

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

- a. Finalista “BBA Rising Stars in Biochemistry and Biophysics Special Issue and Prize – 2024” w międzynarodowym konkursie organizowanym przez czasopisma z grupy *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 21 czerwca 2023.



- b. Szkolenie z zakresu izolacji oraz hodowli organoidów, Zakład Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Nowego Meksyku, Albuquerque, Nowy Meksyk, Stany Zjednoczone Ameryki, 01 – 31 sierpnia 2018 roku.
- c. Stypendium umożliwiające uczestnictwo w konferencji międzynarodowej „44<sup>th</sup> Congress of The Federation of the European Biochemical Society” oraz pokrycie kosztów podróży do Krakowa, Polska przyznane przez Federację Europejskich Towarzystw Biochemicznych, 06 – 11 lipca 2019 roku.
- d. Stypendium umożliwiające uczestnictwo w konferencji międzynarodowej „17<sup>th</sup> Young Scientists’ Forum and 42<sup>nd</sup> Congress of The Federation of the European Biochemical Society” oraz pokrycie kosztów podróży do Jerozolimy, Izrael przyznane przez Federację Europejskich Towarzystw Biochemicznych, 07 – 14 września 2017 roku.
- e. Udział w audycji „ekstraklasa” w Radio Łódź, w trakcie której omawiałem zagadnienia dotyczące sygnalizacji estrogenowej w patofizjologii jelit, 17 sierpnia 2017 roku.
- f. Szkolenie z zakresu przygotowania bibliotek RNA do sekwencjonowania NGS z użyciem zestawu NEBNext Ultra RNA Library Prep Kit for Illumina, Pracownia Technologii Wysokoprzepustowych Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, 13 – 14 lipca 2016 roku

.....  
(podpis wnioskodawcy)